

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 297

Travail du Laboratoire de Pharmacie et Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Etude comparative sur le dosage du mercure dans les préparations galéniques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
le 12 Juillet 1939

PAR

Shao Ting WANG

Né le 3 Novembre 1912, à KIANG SU (Chine)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1939

Etude comparative sur le dosage du mercure
dans les préparations galéniques

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 297

Travail du Laboratoire de Pharmacie et Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Etude comparative sur le dosage du mercure dans les préparations galéniques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
le 12 Juillet 1939

PAR

Shao Ting WANG

Né le 3 Novembre 1912, à KIANG SU (Chine)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN,
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD,, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET. CLUZE;

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. FROMENT
Cliniques chirurgicales		SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	}	PATEL.
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique		BONNET.
Clinique médicale infantile		FAVRE.
Clinique gynécologique.....		LEPINE (J.).
Clinique Oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND
Clinique urologique.....		COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		COURMONT.
Chimie biologique et médicale		J. CHALIER
Chimie organique et Toxicologie		PONTHUS.
Matière médicale et Botanique		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		MANCEAU.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique		HERMANN.
Anatomie pathologique		CORDIER.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		J.-F. MARTIN.
Médecine légale		SANTY.
Hygiène		ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie		Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		ROCHAIX.
		LEULIER.
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUULT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSEL	JOSSERAND	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LEULIER, *président* ; MOREL, *assesseur* ;
CHAMBON et REVOL.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

En témoignage de ma profonde
reconnaissance et de ma plus tendre
affection.

A MES FRERES

Très faible hommage de reconnaissance.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOYEN J. LEPINE

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique

Président de l'Association Universitaire Franco-Chinoise

Associé national de l'Académie de Médecine.

Membre de l'Institut

Officier de la Légion d'honneur

En témoignage de respectueuse
reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

Professeur de Pharmacie et de Pharmacologie
Officier de la Légion d'honneur

Qui fut toujours pour nous un maître bienveillant. Il nous a inspiré notre travail et dirigé dans nos recherches, au cours desquelles il nous a prodigué ses conseils précis et éclairés. Qu'il reçoive ici l'hommage de notre vive reconnaissance.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR TSU MIN-YEE

*Directeur de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Franco-Chinoise à Shanghai
Membre de la Commission politique centrale
de la République Chinoise*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR SUNG WOO-SEN

*Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Franco-Chinoise à Shanghai
Directeur de l'Institut Belgico-Chinois
du Radium à Shanghai*

Etude comparative sur le dosage du mercure dans les préparations galéniques du codex

AVANT-PROPOS

Avant d'exposer dans le détail les différentes parties de ce travail, nous tenons à adresser ici à notre Maître, M. le Professeur Leulier, qui nous a admis dans son laboratoire et nous a donné les principes du travail scientifique, l'expression de notre très vive et respectueuse reconnaissance.

Q'il nous soit permis de l'assurer en particulier de nos sentiments de profonde gratitude pour l'aide précieuse qu'il nous a si aimablement prodiguée pour mener à bien notre travail.

Nous remercions également MM. les Professeurs Morel et Chambon qui ont bien voulu nous faire l'honneur et le plaisir d'être les Juges de notre thèse.

Nous remercions cordialement M. le Professeur Agrégé Revol, qui a consenti à faire partie du Jury de cette thèse, et dont les directives et les encouragements nous ont été et nous demeurent si précieux.

Toujours bienveillant pour les étudiants étrangers, élèves de la Faculté de Lyon, il ne nous a ménagé ni ses encouragements ni ses paroles réconfortantes dans les moments difficiles. Nous quit-

terons la France, mais une impression émue et ineffaçable restera toujours au plus profond de notre cœur .

Nous remercions particulièrement M. le Docteur Fouillouze, Chef des Travaux de pharmacie, pour l'aide qu'il nous a constamment apportée pendant la durée de notre travail. Nous lui adressons ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous n'oublions pas nos Maîtres de la Faculté de Pharmacie de l'Université Franco-Chinoise de Shanghai, M. Tsu-Min-Yee, Directeur de la Faculté de Pharmacie, et M. Sung-Woo-Sen. Nous témoignons ici de notre sincère reconnaissance.

INTRODUCTION

Notre travail a pour objet l'étude comparative des différents procédés de dosage du mercure dans les diverses préparations mercurielles du Codex, afin de déterminer pour chacune d'elles une méthode simple, exacte et rapide.

Pour assurer la constance des effets thérapeutiques des médicaments et des diverses préparations galéniques, un contrôle véritablement efficace, reposant sur l'analyse quantitative chimique de leurs principes actifs, est absolument nécessaire. Un tel contrôle a rendu jusqu'ici les plus précieux services à la science pharmaceutique et à la thérapeutique, qui ont ainsi bénéficié de médicaments plus actifs, mieux dosés et de toxicité connue.

Depuis 1638, conformément aux ordonnances royales, les préparations des différentes drogues utilisées en thérapeutique furent enregistrées dans des formulaires rédigés par des commissions spéciales. Mais ce n'est qu'en 1748 que l'on rendit obligatoire l'emploi de substances médicamenteuses uniformes en prescrivant aux apothicaires de la ville de Paris, pour ce qui concerne la préparation et la vente de ces substances, de se conformer au nouveau formulaire officiel : le Codex Medicamentarius Parisiensis. Depuis se succédèrent quatre

nouvelles éditions du Codex, en 1837, 1867, 1884, 1908, avec leurs suppléments respectifs parus dans les intervalles de ces dates.

A la dernière édition de 1908 sont venus s'adjoindre deux principaux suppléments, parus l'un en 1920, l'autre en 1925, ainsi que quelques autres additions. En 1937 un nouveau Codex a été publié.

Jusqu'ici, aussi bien dans le nouveau Codex de 1937 que dans celui de 1908 avec ses suppléments, nous avons remarqué que le contrôle chimique des médicaments chimiques ou galéniques n'est pas toujours suffisant. C'est ainsi que pour les préparations mercurielles du Codex, nous ne trouvons aucune méthode officielle de dosage, sauf pour la pommade mercurielle et l'huile grise.

Quant à la pharmacopée chinoise, dont il n'existe qu'une seule édition publiée en l'année 1930, le contrôle des médicaments par la méthode chimique est également insuffisant.

Les méthodes d'analyse quantitative du ou des principes actifs dans un médicament ont progressé très rapidement dans les temps modernes. Le choix d'une méthode d'analyse est influencé par trois facteurs principaux : exactitude des résultats obtenus, commodité de la technique employée et économie de temps. Dans nos manipulations nous avons rejeté les méthodes donnant des résultats approximatifs ou exigeant des opérations longues et compliquées. Nous nous sommes souvenus en effet que l'outillage chimique d'un laboratoire pharmaceutique est souvent des plus restreint et, d'autre part,

que des manipulations analytiques trop longues ou trop délicates peuvent effrayer ou décourager des opérateurs à qui le souci professionnel ne permet pas de s'attacher d'une façon exclusive à ce genre de travaux.

Partant de cette conception, le but principal de notre travail est d'ordre pratique. Nous avons recherché et exposé les différentes méthodes proposées pour opérer le dosage du mercure dans les préparations mercurielles, et nous les avons comparées. Nous espérons avoir obtenu des méthodes ralliant le plus possible la simplicité de la pratique et l'exactitude des résultats.

D'autre part, au point de vue de l'intérêt théorique de notre travail il y a lieu de considérer deux phases : une phase ayant trait à la séparation de la matière organique d'avec le mercure et l'autre phase concernant les méthodes de dosage du mercure.

Les préparations galéniques du mercure contiennent évidemment deux sortes de matières : du mercure ou des sels de mercure d'une part, et d'autre part des matières organiques. Ces matières organiques comprennent : soit des corps gras solides ou liquides, soit des résines, soit des poudres végétales ou extraits de plantes. Nous avons mis en œuvre de nombreux procédés pour séparer les matières organiques d'avec le mercure, soit par destruction de la matière organique, soit par extraction, soit par saponification, soit par filtration.

Quant aux méthodes de dosage, nous avons toujours employé cinq méthodes, pour effectuer le

titrage de la solution mercurielle obtenue : soit la méthode gravimétrique par pesée à l'état de sulfure mercurique, soit les méthodes volumétriques (méthode au sulfocyanure de Rupp, méthode iodométrique de Rupp et Lehmann, méthode cyanoargentimétrique de Deniges et méthode mercurimétrique de Votocék.

Nous avons comparé les avantages et les inconvénients de ces méthodes.

Nous avons exécuté chaque préparation mercurielle en respectant rigoureusement les doses indiquées par le Codex de 1908, de façon à obtenir des produits renfermant les quantités théoriques de mercure ou de sels de mercure.

Nos différentes méthodes de dosage ont été empruntées au Codex français, aux pharmacopées de diverses nations : anglaise, allemande, Etats-Unis et chinoise et aussi aux publications du Journal de Pharmacie et de Chimie.

Notre travail comprend huit parties :

Dans la première partie sont exposés les principes et les méthodes générales de dosage du mercure utilisées dans ce travail.

La deuxième partie est consacrée au dosage de la pommade mercurielle; la troisième au dosage de l'huile grise; la quatrième au dosage des suppositoires de mercure; la cinquième, au dosage de l'emplâtre mercuriel; la sixième, au dosage de la pommade citrine; la septième, au dosage du soluté de peptonate de mercure et enfin la huitième et dernière partie, au dosage des quatre sortes de pilules mercurielles du Codex de 1908: pilules bleues,

pilules de Sédillot, pilules de Dupuytren et pilules de Ricord. Chaque partie comprend généralement : la formule et la préparation du produit; les modifications apportées, s'il y a lieu, aux méthodes de dosage; les résultats obtenus et enfin la critique des procédés utilisés, en vue de conseiller la méthode la plus simple, la plus rapide et la plus exacte.

Dans la cinquième partie, nous avons rendu les méthodes de dosage plus simples et plus pratiques en modifiant très légèrement les modes opératoires antérieurement proposés. Dans la septième partie, en raison du manque de méthodes de dosage, nous avons mis au point un procédé, basé sur les principes énoncés par Booth, Schreiber et Zwick, que nous proposons pour effectuer le titrage du soluté de peptonate de mercure.

PREMIERE PARTIE

INDICATION DES PRINCIPALES METHODES UTILISEES DANS LE DOSAGE DU MERCURE APRES MINERALISATION

Généralités

De nombreuses méthodes ont été proposées pour le dosage du mercure. Ces méthodes sont ou gravimétriques ou volumétriques ou colorimétriques (ces dernières utilisées seulement pour doser de très petites quantités de mercure).

Les méthodes gravimétriques dosent le mercure soit à l'état métallique, soit encore à l'état de combinaisons : chlorure de mercure, sulfure de mercure. La séparation du mercure à l'état métallique est généralement obtenue ou bien au moyen de réducteurs, ou bien à l'aide de métaux avec lesquels le mercure est susceptible de former des amalgames, ou bien encore par électrolyse (procédé plus particulièrement usité dans les dosages toxicologiques ou industriels).

Quant aux méthodes volumétriques, les plus fréquemment employées dans les laboratoires, ce sont :

celle de Personne [1] modifiée par Denigés [2] et qui repose sur la formation d'iodomercurate de potassium à partir d'un sel mercurique et de l'iodure de potassium; celle de Namias [3], mise au point par Laborde [4], basée sur la réduction des sels mercuriques au moyen d'une liqueur titrée de chlorure stanneux; celle de Denigés [5] ou méthode cyanoargentico-hydrargyrimétrique, dont l'auteur a généralisé l'emploi au dosage de nombreuses préparations chimiques ou galéniques et qui est basée sur la formation de cyanure mercurico-potassique; celle de Rupp [6], qui consiste dans le titrage du mercure, amené à l'état d'azotate ou de sulfate mercurique au moyen d'une solution de sulfocyanure d'ammonium ou de potassium; celle de Rupp et Lehmann [7] applicable aux sels mercuriques et qui consiste dans leur réduction à l'état de mercure métallique au moyen du formol en milieu alcalin, et en présence d'iodure de potassium, la dissolution du mercure réduit dans un volume connu et en excès d'une solution titrée d'iode et titrage de l'excès d'iode par le thiosulfate de sodium; enfin la méthode mercurimétrique de Votocék [8], méthode que Ionesco-Popescu ont appliquée au dosage de nombreuses préparations chimiques et galéniques du mercure et qui repose sur la formation d'un précipité de nitroprussiate mercurique, qui disparaît quantitativement par addition d'une solution titrée d'un chlorure alcalin.

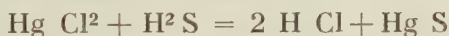
Les méthodes étudiées trouvent leur application au dosage du mercure dans les préparations pharmaceutiques. Les plus souvent employées sont la

méthode gravimétrique par précipitation et dosage à l'état de sulfure mercurique et surtout les méthodes volumétriques (méthode cyano-argentico-hydrargyrimétrique de Denigés, méthode iodométrique de Rupp et Lehmann, méthode au sulfocyanure de Rupp et méthode mercurimétrique de Votocék). Ce sont ces cinq méthodes que nous avons utilisées dans nos dosages des préparations mercurielles et que nous allons tout d'abord exposer en détail.

I. — MÉTHODE PAR PRÉCIPITATION ET DOSAGE PONDÉRAL A L'ÉTAT DE SULFURE MERCURIQUE.

A) *Principe et mode opératoire :*

Les solutions de sels mercuriques, légèrement acidifiées par l'acide chlorhydrique ou sulfurique, traitées par un excès de sulfure d'hydrogène, donnent un précipité de sulfure mercurique noir, qui renferme la totalité du mercure.



Lorsque le dépôt est rassemblé, on décante la liqueur sur un filtre de Gooch taré, et on y reçoit le précipité. On lave généralement à l'eau saturée de sulfure d'hydrogène, sèche à l'étuve à 110° et pèse.

Le dosage du mercure à l'état de sulfure donne des résultats exacts avec les sels mercuriques purs. S'il y a des chlorurants ou des oxydants dans la liqueur, tel que Cl, HNO³, FeCl³, il y aura formation

de soufre libre qui accompagnera le précipité de sulfure mercurique. Pour avoir uniquement le poids de sulfure mercurique, il faudra, après dessiccation complète, dissoudre le soufre sur le filtre par des lavages au sulfure de carbone bouillant, remettre à l'étuve et peser.

B) Facteurs correspondants :

1 gramme de HgS correspond à 0.8622 gramme de Hg;

1 gramme de HgS correspond à 1.16 gramme de HgCl².

II. — MÉTHODE CYANOARGENTIMÉTRIQUE
DE DENIGÉS [5]

A) Principe et mode opératoire :

La méthode consiste à traiter une solution de sel mercurique par l'ammoniaque et un excès de cyanure de potassium N/10, de façon à faire passer le mercure sous forme d'ion complexe. On ajoute ensuite un peu d'iodure de potassium et, lentement, une solution N/10 d'azotate d'argent, jusqu'à ce qu'il se produise un trouble persistant dû à la formation d'iodure d'argent.

Le principe de la réaction est le suivant : lorsqu'on met un sel mercurique en présence d'un excès connu de cyanure de potassium titré, il se produit du cyanure mercurico-potassique soluble.



Si l'on ajoute ensuite au mélange (additionné

d'un excès d'ammoniaque et d'un peu de solution d'iode de potassium), une solution titrée d'azotate d'argent, le cyanure de potassium en excès et celui semi-combiné au cyanure de mercure sous forme de cyanure double de mercure et de potassium, se combinent avec l'azotate d'argent en donnant du cyanure double d'argent et de potassium. Seul l'acide cyanhydrique combiné au mercure sous forme de cyanure ne fait pas double décomposition avec l'azotate d'argent.



Donc le dosage par l'azotate d'argent de l'excès de cyanure de potassium fera connaître celui qui est dissimulé par le mercure et par conséquent la quantité de mercure. En effet, dès que l'azotate d'argent, ajouté goutte à goutte se sera combiné sous forme de cyanure double à tout le cyanure de potassium libre ou semi-combiné présent dans la réaction, une goutte d'azotate d'argent en excès donnera une opalescence due à la formation d'iode d'argent.

B) Facteurs correspondants :

La réaction complète pour le dosage est indiquée par les équations ci-dessus et nous voyons d'après la dernière équation que :

1 c.c. Ag NO³ N/10 correspond à 0 gr.02 de Hg;

1 c.c. Ag NO³ N/10 correspond à 0 gr. 0271 de HgCl².

C) Corrections à effectuer :

La double décomposition entre le cyanure mercurico-potassique et l'azotate d'argent n'est presque jamais aussi complète que l'indique l'équation théorique ci-dessus. Une certaine quantité, toujours très faible, de cyanure double de mercure et de potassium reste indécomposée et cette quantité paraît croître lentement avec la masse totale de cyanure de potassium. Mais pour une dose déterminée de KCN N/10 (10 c.c. par exemple), cette quantité ne correspond pas à plus de 0 c.c. 2 de KCN N/10. Or, il est très facile de corriger ces différences très légères pour les faire coïncider avec les valeurs théoriques.

Opérer toujours avec 10 c.c. de KCN N/10. Si « n » est le volume en c.c. de solution de Ag NO³ N/10 ajouté, (10—n) = a est le volume en c.c. de solution de Ag NO³ N/10 correspondant au cyanure mercurique formé. A ce volume « a », il convient, d'après Denigés, de substituer le volume « α », calculé de la manière suivante :

Pour des valeurs de « a » comprises entre 0 c.c. 5 et 5 c.c. 5 :

$$\alpha = a \times 0,96$$

Pour des valeurs de « a » comprises entre 5 c.c. 5 et 9 c.c. 5 :

$$\alpha = (a \times 1.04) - 0.45$$

D) Solutions nécessaires :

1) Solution N/10 de AgNO³ vérifiée par pesée à l'état de AgCl ;

2) Solution à 10 % d'iodure de potassium additionnée, pour sa bonne conservation de 1 à 2 pour 100 d'ammoniaque. Dans chaque essai on emploiera un volume constant de 1 centimètre cube.

3) Solution N/10 de KCN titrée par rapport à la solution de AgNO_3 N/10 ;

4) Ammoniaque pure.

III. — MÉTHODE DE RUPP ET LEHMANN [7]
OU MÉTHODE IODOMÉTRIQUE.

A) Principe et mode opératoire :

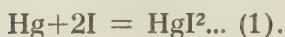
La méthode consiste, en principe, à traiter le sel mercurique, dissous dans un excès d'iodure de potassium, par une solution alcaline d'aldéhyde formique qui précipite le mercure à l'état métallique pulvérulent que l'on sépare par filtration. Après addition d'un excès d'acide acétique, on dissout le mercure libéré en ajoutant un volume connu et en excès d'iode N/10. On termine le titrage par l'hyposulphite de sodium, en présence d'empois d'amidon comme indicateur. Cette méthode donne des résultats très exacts d'après Adanti [9] et Utz [10].

L'addition d'un excès d'iodure de potassium fait passer les sels de mercure à l'état d'iodure mercurico-potassique K_2HgI_4 soluble, ce qui évite ainsi la précipitation ultérieure du mercure, sous l'influence d'un excès d'alcali, à l'état d'oxyde jaune de mercure. De plus, la réduction des sels mercuriques en milieu alcalin, en présence d'aldéhyde formique, ne serait complète qu'à la température du B.-M. [11]. Tandis que lorsque le mercure est à l'état de K_2HgI_4 , la réduction est très facile et tout à fait complète

après 1-2 minutes à la température ordinaire. D'après Jean [12], pour obtenir une réduction complète, l'alcalinité du milieu ne doit pas être inférieure à $2/3$ N.

B) Facteurs correspondants et calculs des résultats :

Les réactions dans le dosage sont les suivantes :



Nous voyons d'après l'équation (1) que :

1 cc. d'iode N/10 correspond à 0 gr. 01 de Hg.

1 cc. d'iode N/10 correspond à 0 gr. 01355 de HgCl_2 .

Le calcul des résultats est obtenu de la façon suivante :

Si M = cc. d'iode N/10

N = cc. de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ N/10

X = Facteur correspondant en mercure.

M — N = cc. d'iode N/10 réagissant sur le mercure.

(M — N) × X = mercure renfermé dans la prise d'essai.

C) Solutions nécessaires :

(1) Formol du commerce à 40 %.

(2) Lessive de soude.

(3) Solution N/10 d'iode, titrée volumétriquement au moyen d'une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ N/10 très exacte.

(4) Solution N/10 de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, titrée volumétrique-

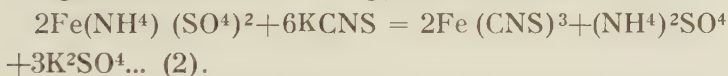
ment au moyen d'une solution d'iode N/10 très exacte.

5) Solution d'empois d'amidon filtrée.

IV. — MÉTHODE DE RUPP [6] OU MÉTHODE AU SULFOCYANURE.

A) *Principe et mode opératoire :*

Le sulfocyanure mercurique, comme le sulfocyanure d'argent, est insoluble en milieu aqueux, même acidifié par NO^3H ou SO^4H^2 . En conséquence le mercure amené à l'état d'azotate ou de sulfate mercurique, peut être déterminé par une solution titrée de sulfocyanure alcalin, en présence d'alun ferrique comme indicateur. La fin de la réaction est indiquée par une coloration rose due à la formation de sulfocyanure ferrique.



La méthode donne de très bons résultats en milieu azotique ou sulfurique, mais il faut éviter de façon la plus absolue la présence d'ions chlore, brome ou iode, de sels mercurieux ou d'acide nitreux. Les ions halogénés donneraient lieu à la formation d'halogénures mercuriques, qui ne réagissent pas avec le sulfocyanure alcalin pour donner du sulfocyanure mercurique ; les sels mercurieux donneraient une réaction incomplète ; quant à l'acide nitreux il réagirait avec l'acide sulfocyanique en donnant une coloration rouge bien avant la fin de la réaction. La

présence des ions plomb, cuivre, bismuth, cadmium, étain, arsenic, antimoine, fer, zinc, manganèse, nickel et cobalt ne gêne en rien le titrage.

La méthode est donc analogue à la méthode de Chapentier-Volhard pour le dosage de l'argent.

Le mode opératoire est le suivant : à une solution contenant environ 0 gr. 05 à 0 gr. 1 de mercure (solubilisé à l'état de sulfate ou d'azotate) et amenée avec de l'eau à un volume de 100 cc. environ, ajouter quelques centimètres cubes d'acide azotique ou sulfurique, de façon à obtenir une acidité suffisante, égale à 1.5 N. environ. Ajouter goutte à goutte une solution de permanganate de potasse à 5 % jusqu'à coloration rose persistante pour détruire l'acide nitreux. Décolorer l'excès de permanganate de potasse par un peu de solution de sulfate ferreux à 5 % (on peut utiliser également l'eau oxygénée ou l'acide oxalique). Ajouter 2 cc. d'une solution saturée d'alun ferrique et titrer par la solution N/10 de sulfocyanure alcalin jusqu'à coloration rose persistante.

H. Tête [13] considère cette méthode comme présentant l'avantage de la simplicité et de la rapidité.

B) Facteurs correspondants :

Le calcul des coefficients se fait d'après l'équation (1) :

1 cc. de solution N/10 de KCNS ou NH_4CNS correspond à 0 gr. 01003 de Hg.

C) Solutions nécessaires :

(1) Solution N/10 de KCNS ou NH_4CNS titrée volumétriquement par la solution N/10 de AgNO_3 .

(2) Solution saturée d'alun ferrique acidifiée par l'acide azotique.

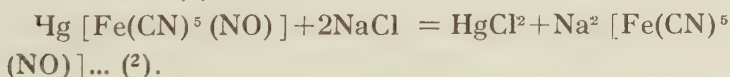
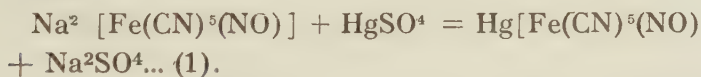
(3) Solution de KMnO_4 à 5 %.

(4) Solution de FeSO_4 à 5 %.

V. — MÉTHODE DE VOTOCÉK OU MERCURIMÉTRIE.

A) Principe et mode opératoire :

Votocék et Kaspáreck [8] [14] ont démontré que si l'on verse dans une solution aqueuse, renfermant le mercure à l'état de sulfate ou d'azotate soluble (en l'absence d'halogénures) un peu de nitroprussiate de soude, il se forme un trouble blanc de nitroprussiate mercurique et que ce trouble disparaît au fur et à mesure qu'on ajoute une solution de chlorure de sodium. La réaction est totale lorsque tout le mercure est ainsi transformé en chlorure mercurique.



A. Ionesco et A. Popesco [15] ont donné à cette méthode le nom de mercurimétrie et ils proposent le dosage d'abord par précipitation de l'ion mercurique (amené à l'état de sulfate) par le nitroprussiate de soude, ensuite par solubilisation du précipité obtenu par une solution titrée de chlorure de sodium. La clarification du liquide tient lieu d'indicateur.

B) Facteurs correspondants.

D'après l'équation (2) on voit que théoriquement :

1 cc. de solution N/10 de NaCl devrait correspondre à 0 gr. 01 de Hg. Mais la double décomposition entre le nitroprussiate mercurique et le chlorure de sodium exige légèrement plus de NaCl que ne l'indique l'équation ci-dessus, de sorte que pratiquement : 1 cc. de solution N/10 de NaCl correspond à 0 gr. 010124 de Hg.

C) Solutions nécessaires :

(1) Solution N/10 de NaCl. Renferme 5 gr. 85 de NaCl par litre. La titrer par la solution N/10 de AgNO_3 et de sulfocyanure N/10 (méthode de Champetier-Volhard).

(2) Solution de nitroprussiate de soude à 10 % qui est le réactif indicateur.

Nota. — Pour toutes ces méthodes nous venons d'indiquer seulement le principe, les équations correspondantes et le mode opératoire du dosage, une fois la minéralisation terminée.

Il ne nous a pas été possible de faire entrer dans cette première partie les principes et procédés de minéralisation utilisés au cours de nos essais, car ils diffèrent suivant la forme pharmaceutique envisagée. Nous les avons donc exposés en détail dans les chapitres suivants.

DEUXIEME PARTIE

DOSAGE DU MERCURE DANS LA POMMADE MERCURIELLE A PARTIES EGALES (ONGUENT NAPOLITAIN)

Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure

La pommade mercurielle, que nous avons utilisée pour nos dosages n'est pas exactement conforme à la formule officielle du Codex français de 1908. Celle-ci renferme « mercure 500 gr., et axonge benzoïnée 500 gr. ». Elle n'est pas non plus conforme à celle du nouveau Codex de 1937 qui contient « mercure 500 gr., axonge benzoïnée 499 gr. 25, et cholestrol 0 gr. 75 ». Nous avons utilisé pour sa préparation la formule suivante :

Mercure purifié	50 gr.
Lanoline pure	5 gr.
Axonge	45 gr.

Nous avons modifié légèrement les formules données par les deux Codex, de façon à obtenir une préparation renfermant exactement la dose théorique

de mercure, répartie de façon la plus homogène possible. Nous avons essayé en effet d'effectuer la préparation de la pommade selon les formules du Codex de 1908 et de 1937, mais malheureusement nous avons toujours perdu quelques gouttelettes de mercure pendant la trituration. Nous avons préparé cette pommade sans perte au laboratoire en suivant exactement la formule indiquée et en pesant le mercure, la lanoline et l'axonge à la balance de précision.

Pourcentage en mercure :

La pommade mercurielle contient 50 % de mercure.

**Description des différents procédés de dosage
de la pommade mercurielle
proposés par les chimistes et pharmaciens
depuis 1888 jusqu'à 1935**

L'onguent mercuriel est une de ces préparations que l'on ne fait presque plus aujourd'hui dans nos officines. Vu le prix élevé de l'un des ingrédients qui la constitue, le mercure, son adultération est fréquente. Il peut être l'objet de falsifications de deux sortes : la première consiste à remplacer en tout ou partie le mercure par des substances, dont les plus fréquentes sont le bioxyde de manganèse, l'ardoise pilée, la plombagine, le charbon ; la seconde et la plus fréquente, consiste à préparer cet onguent avec une proportion de mercure inférieure à celle exigée par le Codex. Toutes ces falsifications dimi-

nuent la dose de mercure. De nombreuses méthodes analytiques, permettant de doser le mercure, ont été données depuis longtemps par les chimistes et les pharmaciens de différents pays. En vue d'énumérer ces méthodes de la façon la plus claire, nous les avons classées en cinq catégories, basées sur la façon dont la matière grasse est séparée d'avec le mercure.

I) Extraction de la matière grasse par un solvant organique.

II) Saponification de la matière grasse par la potasse alcoolique.

III) Destruction de la matière grasse par un oxydant.

IV) Transformation du mercure en sel mercurique soluble et élimination mécanique de la matière grasse, par simple filtration, après solidification.

V) Élimination de la matière grasse par utilisation de la différence de poids spécifique entre la matière grasse et une solution saline inactive sur le mercure ou le sel de mercure.

Nous décrivons ces méthodes dans l'ordre suivant :

I. — Extraction de la matière grasse par un solvant organique

A) EXTRACTION ET DOSAGE PONDÉRAL DU GLOBULE DE MERCURE.

1° Sans utilisation d'appareil :

Boullary [16], se basant sur la solubilité des matières grasses dans l'éther, indique de traiter 10 gr. de pommade mercurielle par ce dissolvant, et de

recueillir le résidu qui doit peser exactement 5 gr. Cette opération est des plus simples ; malheureusement la dissolution des corps gras ne s'effectue pas très bien ; le mercure reste divisé, il est difficile de le purifier et de le dessécher. Ce procédé n'est pas exact.

E. Dieterich [17] en 1888, reprenant cette méthode de Boullary, cherche à la perfectionner. Il emploie comme dissolvant du corps gras un mélange éthéro-alcoolique (6 d'éther pour 5 d'alcool) auquel il ajoute VIII gouttes d'acide chlorydrique ; cet acide n'attaque nullement le mercure mais en facilite la séparation. Cette opération se fait dans un vase de Bohême. Chauffer doucement jusqu'à ce que la liqueur s'éclaircisse ; le mercure se sépare et s'agglomère mieux ; mais l'opération est très longue. La méthode officielle de dosage de la pommade mercurielle du Codex constitue, à peu de changement près, la méthode de Dieterich.

Battendier [18] (1891) a proposé de chauffer la pommade avec de l'huile d'amandes douces, jusqu'à liquéfaction, de décantier, de laver le résidu à la benzine, puis à l'éther et de peser.

Jaenicke [19] (1914) sépare lui aussi le mercure par dissolution du corps gras, mais il emploie comme solvant l'éther de pétrole. Répéter plusieurs fois l'extraction dans un ballon bouché émeri. Agiter, puis décantier, sécher et peser.

D. M. Coply [20] (1924) propose la méthode suivante : introduire 10 gr. d'onguent à essayer dans un Becher assez profond, de 100 cc. de capacité environ

et chauffer doucement jusqu'à fusion. Ajouter 50 cc. d'éther anhydre. Agiter jusqu'à dissolution complète de la matière grasse. Laisser reposer, de manière à obtenir une séparation complète du mercure. Décanter et répéter cette opération avec encore 50 cc. d'éther. Décanter et ajouter 50 cc. de xylol. Chauffer au B.-M. pendant 5 minutes. Décanter le xylol, puis laver d'abord avec 15 cc. d'alcool et finalement avec de l'éther. Dessécher, rassembler le globule de mercure et peser.

2° Avec utilisation d'un appareil :

H. Fonzes-Diacon [21] (1897) se sert de l'appareil de Soxhlet. Il pèse 1 à 2 gr. de pommade sur un filtre préalablement taré et, avec précaution, il épuise par quatre lavages à l'éther ou à la benzine. Le mercure reste sur le filtre à l'état de fines gouttelettes qui se rassemblent en globules en froissant légèrement le filtre. Il ne reste plus qu'à peser.

L.-F. Gabel [22] (1929), tout comme Fonzes-Diacon, se sert également d'un appareil de Soxhlet, mais il utilise des filtres à pores très serrés, appelés « Whatman's N° 50 ». On épuise la pommade dans l'appareil avec de l'éther de pétrole pendant 2-4 heures. On dessèche et on pèse.

E. Collard fils [23] (1921) préconise, lui aussi, l'épuisement continu à chaud, dans une simple allonge à déplacement, en ayant soin d'employer des filtres à pores très serrés.

B) EXTRACTION ET DOSAGE PONDÉRAL A L'ÉTAT DE SULFURE MERCURIQUE.

R. Weinland et Fr. Engrabner [24] (1912) ont proposé la méthode suivante : extraire le corps gras par 30 cc. d'un mélange à parties égales d'alcool et d'éther, en opérant sur une prise d'essai de 1 gr. Au lieu de peser directement le globule de mercure, le dissoudre dans 100 cc. d'eau chlorée saturée, additionnée de 50 cc. d'acide chlorhydrique dilué. Traiter la solution ainsi obtenue par un courant de CO_2 , ou par CO_3Na^2 , ou bien l'exposer à l'air pendant 24 heures jusqu'à élimination complète du chlore libre. Faire passer alors dans la solution un courant de sulfure d'hydrogène et peser le sulfure mercurique obtenu.

C) EXTRACTION ET DOSAGE PONDÉRAL A L'ÉTAT D'AMALGAME DE CUIVRE.

W. C. Johnson [25] (1909) se base sur ce fait que le mercure se combine facilement avec le cuivre pour former un amalgame. Après dissolution de l'onguent dans la benzine à chaud, ajouter une solution de cyanure de potassium pour bien décaper le mercure, agiter le mélange, puis introduire quelques fragments de cuivre pur. Agiter continuellement jusqu'à amalgamation complète. Sortir les fragments de cuivre, les sécher et les peser. Soit « M » le poids obtenu. Chauffer de façon à volatiliser complètement le mercure. Peser à nouveau, soit « N » le nouveau poids. $M - N =$ poids de mercure.

D) EXTRACTION ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE
PAR IODOMÉTRIE.

Anon [26] (1929) a proposé une méthode plus simple, dont le mode opératoire est le suivant : dissoudre 0 gr. 5 à 1 gr. d'onguent dans 20 cc. de benzène et 20 cc. d'acide chlorhydrique ($d = 1,124$). Ajouter directement 50 cc. d'iode N/10 et 250 cc. d'eau distillée, sans qu'il soit nécessaire de séparer la solution benzénique de matière grasse. Agiter. Le mercure, qui se trouve sous une forme très divisée, est attaqué par l'iode, et l'excès d'iode est titré par la solution d'hyposulfite de sodium.

L. Willen [27] (1910) propose une méthode analogue à la précédente, mais il emploie comme solvant l'éther au lieu de la benzine.

E) EXTRACTION ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE
PAR UNE SOLUTION DE SULFOCYANURE ALCALIN.

J.-L. Meyer [28] (1920) conseille le mode opératoire suivant : Extraire les corps gras par la gazo-line. Filtrer et traiter le filtre contenant le mercure par l'acide azotique à chaud jusqu'à dissolution. Etendre d'eau et titrer par le sulfocyanure d'ammonium en présence d'alun ferrique comme indicateur.

L.-M. Winkler [29] (1931) indique d'extraire la matière grasse par le tétrachlorure de carbone et de dissoudre le mercure dans un excès d'acide azotique pour le transformer en azotate mercurique que l'on titre par le sulfocyanure.

Wm. R. Heading [30] (1934) propose la méthode suivante : Dissoudre les corps gras par le xylène dans un tube à centrifuger. Après centrifugation, siphonner le liquide qui surnage le mercure. Répéter 2 fois cette opération, puis ajouter de l'éther de pétrole. Interposer entre la couche d'éther de pétrole et le mercure divisé une couche d'alcool. Centrifuger à nouveau et décanter tous les liquides. Dissoudre le mercure dans l'acide azotique et titrer par la solution de sulfocyanure d'ammonium.

II. — Saponification de la matière grasse par la potasse alcoolique

A) SAPONIFICATION ET DOSAGE PONDÉRAL DU GLOBULE DE MERCURE.

H. UNGER [31] (1889) indique une méthode qui consiste à saponifier la matière grasse. Le procédé est le suivant : Peser exactement 10 gr. de la pommade dans une capsule de porcelaine, ajouter 50 cc. de solution alcoolique de potasse normale et effectuer la saponification au B.-M. On obtient ainsi rapidement une solution claire de savon. Décanter cette solution. Il est ensuite très facile de recueillir le mercure sur un petit filtre, de le laver et de le peser.

A. Kremel [32] (1889) donne le procédé suivant : Introduire 3 gr. de pommade dans un petit ballon taré et saponifier au B.-M. après addition de 50 cc. de solution alcoolique de potasse. Décanter ensuite la solution claire de savon, ce qui s'effectue facile-

ment. Rincer le ballon à plusieurs reprises avec de l'alcool chaud. Le laver à l'éther et peser le globule de mercure obtenu.

F. Boyeldieu [33] (1892) traite à l'ébullition pendant 5 à 6 minutes la pommade mercurielle par une solution alcoolique de soude (lessive de soude à 30° B...2 cc.; alcool à 90°...5 cc.; eau...150 cc.) Il sépare par décantation le mercure presque pur qui s'est rassemblé au fond du récipient, le traite de nouveau à deux reprises, pendant 4 minutes, par une solution alcoolique bouillante de soude plus faible (lessive de soude à 30° B...2 cc., alcool...2 cc., eau...150 cc.) et, enfin, le lave en 3 fois avec 30 cc. d'éther froid. Le mercure ainsi purifié est desséché au papier filtre et pesé.

H. Crewe [34] (1908) effectue la saponification de 20 gr. de pommade dans un Becher, au B.-M., avec un mélange de (10 gr. de KOH et 100 cc. d'alcool méthylique), jusqu'à séparation complète du mercure. Il ajoute ensuite de l'eau chaude et décante la solution de savon. Le mercure, après plusieurs lavages à l'eau chaude, puis à l'alcool et enfin à l'éther, est desséché et pesé.

B) SAPONIFICATION ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE PAR UN SULFOCYANURE ALCALIN.

W. B. Cowie [35] (1911) considère la méthode de Crewe comme un peu longue. Aussi en modifie-t-il légèrement le mode opératoire, en terminant le dosage par volumétrie au lieu de l'effectuer par pesée. Le mercure séparé est dissous dans l'acide azotique et titré par le sulfocyanure.

III. — Destruction de la matière grasse par un oxydant

A) DESTRUCTION PAR LE PERMANGANATE DE POTASSE EN PRÉSENCE D'ACIDE SULFURIQUE ET DOSAGE VOLUMÉ- TRIQUE PAR UN SULFOCYANURE ALCALIN.

Oldrich Lomicek [36] (1924) propose de détruire le corps gras par le permanganate de potasse en présence d'acide sulfurique, et d'effectuer le dosage de la solution qui contient le mercure à l'état de sulfate mercurique, par le sulfocyanure. Voici le mode opératoire indiqué : Chauffer 0 gr. 3 à 0 gr. 5 de pommade avec 10 cc. d'acide sulfurique concentré. Laisser refroidir. Ajouter par petites portions de 0 gr. 2 à 0 gr. 3 de permanganate de potasse en cristaux, puis cinq autres centimètres cubes d'acide sulfurique. Chauffer à l'ébullition. Si la solution ainsi obtenue est trouble, répéter l'addition d'acide sulfurique et de permanganate jusqu'à clarification complète. Laisser refroidir et éliminer l'excès de permanganate par le sulfate ferreux. Diluer à 100 cc. et titrer par une solution de sulfocyanure alcalin en présence d'alun ferrique comme indicateur.

B) DESTRUCTION PAR LE MÉLANGE OXYDANT SULFO- NITRIQUE ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE PAR MERCURI- MÉTNE.

A. Ionesco et A. Popesco [37] (1929) indiquent de détruire la matière grasse par le mélange sulfoni-

trique (3 p. H_2SO_4 et 1 p. HNO_3) et de titrer la solution obtenue par mercurimétrie.

IV. — Transformation du mercure en sel mercurique soluble et élimination mécanique, par simple filiation, de la matière grasse après solidification

A) SOLUBILISATION DU MERCURE A L'ÉTAT D'AZOTATE MERCURIQUE ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE PAR LE SULFO-CYANURE.

Rupp [38] (1907) propose le dosage du mercure dans la pommade mercurielle par application de sa méthode de titrage au sulfocyanure. Chauffer 3 gr. de pommade mercurielle avec 30 cc. d'acide azotique concentré ($d.=1.4$), dans un Becherglass au B.-M. pendant 10 minutes. Ajouter 25 cc. d'eau et chauffer à nouveau pendant quelques minutes. Laisser refroidir. Filtrer sur un entonnoir garni d'un tampon de coton et placé sur un ballon jaugé de 100 cc. Laver le filtre. Ajouter dans la solution 0 gr. 5 de permanganate de potasse en cristaux jusqu'à coloration rose permanente. Décolorer par un petit cristal de sulfate ferreux. Compléter le volume à 100 cc. avec l'eau distillée. Filtrer. Prendre 25 cc. de filtrat et titrer par le sulfocyanure en présence d'alun ferrique comme indicateur.

Ivy Robert [39] (1924) propose une méthode, qui est une légère modification de la méthode de Rupp. Chauffer 1 gr. de pommade avec 20 cc. d'acide azotique concentré, jusqu'à solubilisation complète du mercure. Ajouter 25 cc. d'eau. Laisser refroidir le

mélange jusqu'à ce que le corps gras soit solidifié. Filtrer la solution sur un entonnoir garni d'un tampon de coton hydrophile. Laver le corps gras en 4 à 5 fois avec de l'eau distillée. Réunir le filtrat et les eaux de lavage. Les additionner de permanganate à 1 % jusqu'à coloration rose et porter à l'ébullition. Décolorer par le sulfate ferreux et titrer par la solution normale de sulfocyanure.

E. Viebock [40] (1932) et Wm. C. Cavette [41] (1935) dissolvent également le mercure dans l'acide azotique et titrent la solution par le sulfocyanure, après traitement préalable par le permanganate et le sulfate ferreux.

B) SOLUBILISATION DU MERCURE A L'ÉTAT DE CHLORURE MERCURIQUE ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE PAR CYANO-ARGENTIMÉTRIE.

Denigés [42] (1896) fait passer le mercure à l'état de chlorure mercurique par action du chlore. Le corps gras, après refroidissement, se solidifie et peut être enlevé par filtration. La solution contenant le chlorure mercurique est dosée par cyano-argentimétrie en présence d'iodure de potassium comme indicateur.

C) SOLUBILISATION DU MERCURE A L'ÉTAT D'AZOTATE MERCURIQUE, RÉDUCTION DE L'AZOTATE EN CHLORURE MERCUREUX PAR L'HYPOPHOSPHITE DE SOUDE OU DE BARYTE EN MILIEU CHLORHYDRIQUE ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE PAR IODOMÉTRIE.

R. Firbas [43] (1899) opère par le procédé sui-

vant : Chauffer au B.-M. 5 gr. de pommade avec 50 cc. d'acide azotique dilué. Laisser refroidir jusqu'à solidification de la matière grasse. Filtrer la solution dans un ballon jaugé de 250 cc. Laver le filtre à plusieurs reprises à l'eau chaude et compléter le volume à 250 cc. Prendre 50 cc. de cette solution correspondant à 1 gr. de pommade. Ajouter quelques cc. d'acide chlorhydrique et 50 cc. d'une solution à 10 % d'hypophosphite de soude ou de baryte; le calomel formé se dépose rapidement. Filtrer aussitôt. Laver. Introduire le précipité et le filtre dans une fiole conique. Ajouter 50 cc. de solution d'iode N/10 et 1 à 2 gr. d'iodure de potassium. Ajouter finalement une solution d'hyposulfite de soude N/10 en quantité suffisante pour décolorer totalement le liquide ainsi que le filtre, ce qui exige un petit excès d'hyposulfite que l'on dose par l'iode N/10, en présence d'empois d'amidon comme indicateur.

D) SOLUBILISATION DU MERCURE A L'ÉTAT D'AZOTATE MERCURIQUE QUE L'ON FAIT RÉAGIR SUR UN EXCÈS D'ACIDE OXALIQUE ET DOSAGE VOLUMÉTRIQUE DE CET EXCÈS PAR LE PERMANGANATE DE POTASSE.

Glücksman [44] propose la méthode suivante : Transformer le mercure en nitrate mercurique, ajouter une quantité connue d'acide oxalique, et doser par le permanganate de potasse l'acide oxalique restant. Voici le mode opératoire : Traiter 5 gr. de pommade mercurielle par l'acide azotique dilué. Quand tout le mercure est à l'état de sel mercurique, ne précipitant plus par addition d'acide chlorhydrique

dilué, filtrer et compléter le volume du filtrat à 250 cc. Prélever 100 cc. de cette solution. Ajouter 100 cc. d'acide oxalique N/10 et compléter à nouveau le volume à 250 cc. Au bout d'une demi-heure, filtrer la solution sur un filtre sec. Chauffer 50 cc. de filtrat avec 50 cc. d'acide sulfurique dilué jusqu'à ébullition, pour détruire l'acide azoteux et titrer par la solution de permanganate de potasse N/10.

E) SOLUBILISATION DU MERCURE A L'ÉTAT D'AZOTATE MERCURIQUE, QUE L'ON PRÉCIPITE SOUS FORME D'OXYDE DE MERCURE PAR LA POTASSE ET DOSAGE PONDÉRAL DE L'OXYDE MERCURIQUE OBTENU.

Battendier [18] fait dissoudre à chaud le mercure dans une solution étendue d'acide azotique ; après refroidissement, l'axonge forme un gâteau solide à la surface du liquide ; ce gâteau est traité par l'eau bouillante, qui lui enlève le nitrate de mercure. Les solutions, additionnées de potasse, donnent un précipité constitué par de l'oxyde mercurique. On peut admettre, sans erreur appréciable, que 10 gr. d'onguent mercuriel pur doivent donner 5 gr. 3 d'oxyde mercurique.

V. — **Elimination de la matière grasse par utilisation de la différence de poids spécifique entre la matière grasse et une solution saline, sans action sur le mercure, et dosage pondéral du globule obtenu**

Thein [45] (1892) indique le procédé suivant : Dans un tube à essai assez large, introduire une solution contenant 1 gr. d'azotate de soude pour 2 parties

et demie d'eau, ou 1 gr. de sulfate de magnésium pour 2 parties d'eau, jusqu'à 2 cc. de l'ouverture du tube. Ajouter ensuite une quantité connue (4 grammes environ) d'onguent mercuriel et placer le tube dans un B.-M. En raison du poids spécifique plus élevé de la solution saline, l'onguent surnage, puis il fond et le mercure se sépare peu à peu et se réunit dans la partie inférieure du tube. Passer, en agitant, une petite baguette dans la couche grasse surnageante. Laisser refroidir et retirer le bouchon formé par la matière grasse solidifiée. Le mercure est recueilli, lavé, séché et pesé. Selon l'opinion de Fonzes-Diacon, dans ce procédé, la couche huileuse garde une teinte grise, indiquant qu'un peu de mercure très finement divisé ne se sépare pas.

Méthodes employées dans nos dosages de la pommade mercurielle

I. — MÉTHODE OFFICIELLE DU CODIX FRANÇAIS DE 1908.

A) Principe :

a) Extraire la matière grasse par un mélange éthéro-alcoolique en milieu légèrement chlorhydrique ;

b) Rassembler le globule du mercure et le peser.

B) Mode opératoire :

« Dans une fiole conique, dite de Bohème, d'une contenance d'environ 120 cc., préalablement tarée, pesez 1 gr. de pommade mercurielle. Versez successivement

dans la fiole 60 cc. d'éther rectifié, en ayant soin de laisser couler le liquide le long des parois du vase, puis 5 cc. d'alcool à 90° ; ajoutez VI gouttes d'acide chlorhydrique officinal. Couvrez le vase d'un verre de montre et plongez-le dans l'eau tiède, de façon à liquéfier la pommade ; agitez avec précaution et laissez reposer pendant quelques instants. Décantez le liquide qui surnage le mercure rassemblé au fond du vase sous une forme plus ou moins pulvérulente. Lavez finalement avec 10 cc. d'éther. Après décantation à cinq reprises différentes, en chauffant légèrement avec chaque fois 10 cc. d'un mélange contenant 1 volume d'alcool à 90° et 2 volumes d'éther rectifié, lavez finalement avec 10 cc. d'éther. Après décantation de ce dernier liquide, recueillez dans une petite capsule tarée le globule de mercure obtenu, et pesez après évaporation spontanée de l'éther resté adhérent au globule ; 1 gr. de pommade mercurielle doit fournir sensiblement 0 gr. 50 de mercure ».

II. — MÉTHODE DE FONZES-DIACON APPLIQUÉE
PAR J. TARBOUREICH [46]

A) *Principe* :

- a) Extraire la matière grasse par lixiviation répétée au moyen de l'éther dans un appareil de Soxhlet;
- b) Rassembler le globule de mercure et le peser.

B) *Mode opératoire* :

Dessécher à l'étuve un petit filtre, préalablement lavé à l'éther. Le placer dans une capsule ; refroidir à l'exsiccateur et tarer. Placer dans le fond du filtre

environ 2 gr. de pommade à essayer. Soit « P » le poids exact de pommade. Introduire ce filtre dans un appareil de Soxhlet. Placer dans le ballon inférieur 125 à 150 cc. d'éther et chauffer le ballon au B.-M. Lixivier 4 à 5 fois la pommade. Retirer le filtre de l'appareil de Soxhlet, en ayant bien soin de ne perdre aucune trace de son contenu, le replacer dans la capsule qui a servi à le tarer. Laisser évaporer spontanément l'éther, reporter à l'étuve pendant environ un quart d'heure ; refroidir à l'exsiccateur ; peser. Soit « Q » l'augmentation de poids du filtre taré. La proportion de mercure pour 100 grammes de pom-

$$\text{made est } \frac{Q \times 100}{P}.$$

Remarques :

1° Pour éviter la moindre perte en mercure, qui traverse bien souvent les filtres ordinaires, nous utilisons la cartouche filtre Hülsen n° 603. On sait en effet que dans la pommade mercurielle, le mercure, étant très finement divisé, si l'extinction est bien faite, a tendance à passer, à traverser les pores de certains filtres. Au cours de nos premières expériences où nous utilisons 2 filtres ordinaires, nous avons pu constater qu'une petite quantité de mercure à l'état pulvérulent se trouvait sur le filtre extérieur. Il convient donc, pour la pommade mercurielle, d'employer des filtres à pores très serrés. La forme la plus pratique pour introduire dans le Soxhlet est le filtre Hülsen, dont une extrémité est

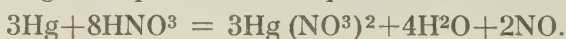
fermée et arrondie. Collard fils [23], qui a rencontré la même difficulté, a employé aussi un filtre à pores très serrés. Gabel ([22], lui-même, propose d'utiliser des filtres très serrés connus sous le nom de Whatman's n° 50.

2° Nous pesons le filtre dans un pèse-filtre en verre, bouché émeri, au lieu d'utiliser une capsule ordinaire, parce que l'absorption de l'humidité par le filtre au cours des pesées fausserait le résultat.

III. — MÉTHODE OFFICIELLE DE LA PHARMACOPÉE CHINOISE (1^{re} ÉDITION) OU MÉTHODE DE RUPP (1907), MODIFIÉE PAR IVY ROBERTS (1924).

A) *Principe* :

a) Faire passer le mercure métallique à l'état d'azotate mercurique par l'acide azotique, et séparer la matière grasse par filtration quand elle est solidifiée.



b) Titrer la solution d'azotate mercurique par le sulfocyanure d'ammonium en présence d'alun ferrique comme indicateur.

B) *Mode opératoire* :

Dans une fiole conique, préalablement tarée, peser exactement une prise d'essai d'environ 1 gr. 50. Ajouter 20 cc. d'eau distillée et 20 cc. d'acide azotique. Chauffer à feu nu, jusqu'à ce que le mercure soit complètement solubilisé et qu'il n'y ait plus de dégagement de vapeurs nitreuses. Laisser refroidir. Diluer avec 100 cc. d'eau distillée. Filtrer sur un papier filtre.

Laver le filtre et les corps gras à plusieurs reprises avec de l'eau chaude. Le filtrat et les eaux de lavage sont réunis. Ajouter une solution de permanganate de potasse jusqu'à coloration rose persistante. Décolorer par un peu de solution de sulfate ferreux. Titrer la solution mercurique obtenue par la solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium en présence d'une solution d'alun ferrique comme indicateur.

Nota. — La formule de la pommade mercurielle de la Pharmacopée chinoise est la suivante :

Axonge benzoïnée	630 gr.
Suif	50 gr.
Oléate de mercure	20 gr.
Mercure purifié	300 gr.

Nous opérons le dosage sur une prise d'essai de 1 gr. de la pommade préparée selon notre formule au lieu d'opérer sur 1 gr. 50 de produit inscrit à la Pharmacopée chinoise.

Cette méthode, donnant des résultats très satisfaisants, de nombreuses pharmacopées l'ont adoptée comme méthode officielle de dosage de la pommade mercurielle. Ce sont :

A) La Pharmacopée Anglaise de 1932.

Formule de la pommade mercurielle :

Mercure	300 gr.
Suif	50 gr.
Axonge benzoïnée	650 gr.

Méthode de dosage :

Peser exactement 1 gramme de pommade. Chauffer doucement à l'ébullition pendant 5 minutes avec 10 cc. d'acide azotique et 25 cc. d'eau distillée. Laisser refroidir. Diluer avec 25 cc. d'eau. Filtrer par

décantation la solution acide sur un papier filtre mouillé. Laver les corps gras à plusieurs reprises avec de l'eau chaude. Ajouter dans le filtrat et les eaux de lavage réunies, une solution de permanganate de potasse jusqu'à coloration rose. Décolorer par un léger excès de sulfate ferreux. Titrer avec la solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium en présence d'alun ferrique comme indicateur.

B) La Pharmacopée des Etats-Unis de 1936.

L'ancienne pharmacopée des Etats-Unis utilisait également la méthode d'extraction de la matière grasse par un solvant organique : la benzine et pesait le globule de mercure obtenu. La pharmacopée actuelle effectue le dosage par volumétrie.

Formule de la pommade mercurielle forte :

Mercure	500 gr.
Oléate de mercure.....	20 gr.
Suif	300 gr.
Cire blanche	50 gr.
Vaseline blanche.....	130 gr.

Méthode de dosage :

Introduire 1 gramme de la pommade exactement pesée dans une fiole conique, avec 20. c.c. d'eau distillée et 20 c.c. d'acide azotique. Chauffer doucement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de vapeurs nitreuses. Laisser refroidir. Ajouter 100 c.c. d'eau distillée. Filtrer sur un papier filtre, préalablement humecté d'acide azotique dilué. Laver le filtre avec

de l'eau distillée chaude. Ajouter dans la solution 2 cc. d'alun ferrique et titrer avec la solution N/10 de sulfocynanure d'ammonium.

C) La Pharmacopée Allemande de 1926.

Formule de la pommade mercurielle :

Mercure	30 parties
Lanoline	5 —
Huile d'olive.....	1 —
Suif	24 —
Axonge	40 —

Méthode de dosage :

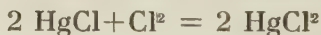
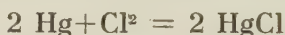
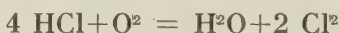
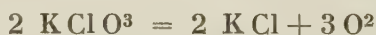
Introduire 2 grammes de pommade dans un Erlenmeyer. Ajouter 20 c.c. d'acide azotique fumant. Chauffer au B.-M. bouillant pendant 10 minutes en agitant constamment. Dès que l'on n'aperçoit plus la moindre gouttelette de mercure dans le mélange, ajouter 25 c.c. d'eau. Agiter. Chauffer à nouveau jusqu'à ce que la matière grasse surnage et soit complètement éclaircie. Après refroidissement, verser la solution sur un tampon de coton disposé dans un entonnoir placé sur un ballon jaugé de 100 c.c. Diviser la matière grasse avec un agitateur. Verser dans l'Erlenmeyer et ensuite sur la matière grasse 5 c.c. d'eau. Recommencer encore 5 fois ces lavages. Ajouter aux liquides réunis une solution de permanganate de potasse au 1/20 jusqu'à apparition d'une coloration rose persistante ou jusqu'à précipitation de flocons bruns. Décolorer ou éclaircir le mélange par

addition d'une petite quantité de sulfate ferreux. Remplir le ballon jusqu'au trait de jauge 100 cc. Filtrer. Prélever 25 c. de filtrat. Les additionner de 5 cc. de solution d'alun ferrique et titrer le mercure par la solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium jusqu'à coloration rose.

IV. — MÉTHODE DE DENIGÉS [42]

A) *Principe :*

a) Transformer le mercure métallique en chlorure mercurique par le chlore naissant, dégagé par l'action du chlorate de potasse sur l'acide chlorhydrique, et séparer la matière grasse par décantation, après solidification.



b) Titrer la solution de chlorure mercurique par la méthode cyanoargentimétrique de Denigés.

B) *Mode opératoire :*

Pesez sur un papier 1 gramme de pommade et introduisez-la dans un tube de 2 centimètres de diamètre et de 30 centimètres de long, en l'enlevant du papier par frottement sur le bord supérieur et interne du tube. Chauffez légèrement le tube par le haut pour faire fondre et écouler la pommade jusqu'à fond ; versez 2 cc. d'acide chlorhydrique et

portez à l'ébullition, puis retirez du feu et ajoutez en 2 ou 3 minutes, 0 gr. 5 de chlorate de potasse en cristaux, en chauffant faiblement après chaque addition. La pommade se décolore peu à peu. Lorsqu'elle n'offre plus traces de teinte grise, remplissez le tube d'eau chaude et versez son contenu dans un vase de Bohême contenant environ 100 grammes d'eau chaude. Ajoutez les eaux de lavage du tube et plongez le vase de Bohême dans l'eau froide pour le ramener à la température ambiante. Séparez le liquide aqueux du corps gras solidifié et transversez le dans un matras jaugé de 200 cc. Complétez ce dernier volume. Prélevez 50 cc. de liquide clair dans une fiole conique contenant 10 cc. ammoniacque, 10 cc. de solution N/10 de cyanure de potassium, 50 cc. d'eau, 1 cc. de solution d'iodure de potassium à 10 % et versez l'azotate d'argent N/10 jusqu'à trouble persistant.

V. — MÉTHODE DE FRANÇOIS, APPLIQUÉE PAR L'AUTEUR
AU DOSAGE DES PILULES MERCURIELLES [47]

La méthode de François, en ce qui concerne le dosage final du mercure solubilisé, est basée sur le même principe que la méthode de Rupp. Elle est préconisée par beaucoup d'auteurs comme étant la méthode la plus exacte pour le dosage du mercure. François a appliqué cette méthode au dosage des pilules mercurielles. Comme les pilules de Sédillot contiennent 10 % de pommade mercurielle, il était naturel d'essayer d'appliquer le procédé de François

au dosage de la pommade mercurielle. Après l'action de l'acide azotique à chaud, les corps gras se séparent par refroidissement en une couche ferme, ne retenant pas de mercure et qu'il est très facile de séparer par filtration. Le mercure passe intégralement à l'état d'azotate mercurique soluble. Donc nous pouvons utiliser, pour le dosage de la pommade mercurielle, le procédé indiqué par François pour le dosage des pilules de Sédillot.

A) *Principe :*

a) Transformer le mercure métallique à l'état d'azote mercurique au moyen de l'acide azotique. La matière grasse est séparée par filtration, après solidification.

b) Opérer ensuite le dosage de la solution d'azotate mercurique en effectuant la réduction par le formol en milieu alcalin et en terminant le titrage par la méthode iodométrique de Rupp et Lehmann.

B) *Mode opératoire :*

Peser exactement 0 gr. 2 de pommade mercurielle sur un papier et l'introduire dans un matras de Kjeldahl de 150 cc. environ. Ajouter 20 cc. d'acide azotique concentré à 40° Baumé et chauffer au B.-M. bouillant pendant 2 heures. Laisser refroidir et reposer 2 heures pour permettre la solidification de la matière grasse. Filtrer sur un petit entonnoir garni d'un tampon de coton hydrophile et placé sur un vase à précipité tronc conique de 150 cc. environ. Laver

trois fois le matras et l'entonnoir avec 10 cc. d'eau chaque fois.

Pour compléter l'oxydation, ajouter 2 cc. d'une solution de brome ainsi constituée (brome 10 cc., bromure de potassium, 20 gr., eau distillée, Q.s.p., 100 cc.). Attendre 10 minutes. Neutraliser le liquide par de la lessive de soude (20 cc. environ). Ajouter de nouveau 10 cc. de lessive de soude pour alcaliniser fortement, puis 2 grammes d'iodure de potassium et 5 cc. de formol du commerce. On voit le mercure se précipiter sous forme d'une poudre grise.

Abandonner 2 heures, ce qui permet le dépôt du mercure métallique que l'on retrouve après ce temps surmonté d'un liquide sensiblement limpide. Décantier le liquide sur un petit filtre sans plis en évitant d'entraîner le mercure. Laver 3 fois le mercure par décantation au moyen d'une solution faible de soude contenant 50 cc. de lessive de soude par litre. L'opération est facilitée et on entraîne le minimum de mercure, si on incline à 45° environ le vase à précipiter en le déposant pendant les lavages par décantation sur un verre à expérience.

Le filtre étant égoutté, le faire tomber dans le vase à précipiter, qui contient encore la majeure partie du mercure. Ajouter 5 cc. d'acide acétique et 5 cc. d'eau et après une légère agitation 25 cc. d'iode N/10. Abandonner 10 minutes, pendant lesquelles on agite presque constamment au moyen d'une baguette de verre.

Le mercure doit à ce moment être transformé en iodure mercurique dissous dans l'iodure de potassium

de la solution N/10 d'iode. On voit très bien si le mercure, qui forme une tache grise lentement déplaçable, a disparu. Il ne reste plus qu'à procéder au titrage de l'iode demeuré libre au moyen d'une solution N/10 d'hyposulfite de soude en présence d'empois d'amidon filtré.

L'action de l'hyposulfite de soude sur la solution d'iode est instantanée, mais son action sur la portion de la solution d'iode qui est engagée dans le papier du filtre est lente. Lorsque donc l'on est voisin de la disparition de l'iode dans la liqueur, on arrête les additions d'hyposulfite pendant 2 minutes. Le filtre, qui était resté brun, se décolore et alors on peut obtenir un virage par décoloration tout à fait parfait.

VI. — MÉTHODE DE IONESCO-POPESCO [37]

A) *Principe :*

a) Détruire la matière grasse et transformer le mercure à l'état de sulfate mercurique par le mélange oxydant sulfo-azotique.

b) Titrer la solution par la méthode mercumétrique de Votocèk.

B) *Mode opératoire :*

Peser exactement 0 gr. 1 à 0 gr. 25 de pommade (pommade mercurielle forte). Opérer sur une quantité de 0 gr. 2 à 0 gr. 5 pour la pommade mercurielle faible. L'introduire dans un Becher. Ajouter environ

10 cc. de mélange oxydant sulfo-nitrique (contenant 1 partie d'acide azotique concentré et 2 parties d'acide sulfurique concentré). Chauffer doucement jusqu'à destruction du corps gras, soit environ 2 à 3 heures. Le liquide clair et incolore laisse déposer par refroidissement de jolis cristaux. Ajouter quelques gouttes de permanganate de potasse à 2 % jusqu'à coloration rose persistante pour détruire les vapeurs nitreuses. Ajouter 30 gouttes de nitroprussiate de soude à 10 % qui produit un trouble. Titrer avec une solution de chlorure de sodium N/10 jusqu'à disparition du trouble.

VII. — MÉTHODE DE COWIE [35]

A) *Principe :*

a) Saponifier la matière grasse par la potasse alcoolique.

b) Transformer le mercure à l'état d'azotate mercurique et le titrer par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

•

B) *Mode opératoire :*

Peser exactement 5 grammes de pommade mercurielle dans une fiole conique à large ouverture. Ajouter 100 cc. de potasse alcoolique N/2. Adapter un réfrigérant à reflux et porter à l'ébullition jusqu'à ce que le mercure soit entièrement précipité. La solution savonneuse obtenue est décantée sur un filtre d'amiante, afin d'éviter de perdre du mercure. Laver le précipité avec de l'eau à plusieurs reprises.

Sortir le filtre d'amiante. L'introduire dans la fiole conique et dissoudre le mercure dans 5 cc. d'acide azotique (d. 1.42). Ajouter de l'eau et compléter le volume total de la solution à 100 cc. exactement. Prendre 20 cc. de solution et titrer avec la solution N/10 de sulfocyanure de potassium en présence d'alun ferrique comme indicateur.

Résultats et calcul de l'erreur %

Méthode de dosage	Résultat théorique 50 % de mercure					Erreur %
	Résultats obtenus (pourcentage en mercure)					
Méthode du Codex	49,50	49,55	49,60	49,75	49,80	— 0,40 à — 1 %
Méthode de Fonzes-Diacon .	49,75	49,78	49,89	49,90	49,95	— 0,10 à — 0,50 %
Méthode de la pharmacopée chinoise	49,74	49,74	49,74	49,88	49,89	— 0,22 à — 0,52 %
Méthode de Denigès	49,25	49,33	49,40	49,52	49,64	— 0,72 à — 1,50 %
Méthode de François	49,95	50,10	50,10	50,10	52,25	— 0,10 à + 0,50 %
Méthode de Ionesco-Popesco	49,10	49,10	49,20	49,25	49,48	— 1,04 à — 1,80 %
Méthode de Cowie	49,10	49,10	49,25	49,30	49,50	— 1,04 à — 1,80 %

Critique et discussion

I. — MÉTHODE DU CODEX. — Il faut environ 3 heures pour effectuer un dosage. Il se forme toujours une poudre noire, peut-être un oxyde de mercure (?) qui surnage. Il est donc très difficile d'obtenir un gros

globule de mercure, de le transvaser intégralement dans une capsule et de le peser.

Les résultats ont été satisfaisants dans le cas présent, car la pommade que nous avons préparée était récente et ne contenait pas d'impuretés. Mais dans le cas d'une pommade commerciale ancienne et falsifiée par de l'ardoise pilée ou de la mine de plomb ou autres produits, cette méthode ne permettrait pas de doser le mercure seul. S'il est difficile dans le cas d'une pommade récente d'obtenir un globule de mercure pur et brillant, il nous semble que cela sera encore plus difficile dans le cas des pommades anciennes, qui contiennent encore plus d'oxyde de mercure. Bien que le mercure ait une densité très élevée, on peut constater, lors de la décantation du mélange éthero-alcoolique, que celui-ci entraîne souvent du mercure pulvérulent resté en suspension, ce qui occasionne des pertes appréciables. Nous avons essayé de centrifuger, au lieu de laisser déposer spontanément le mercure au fond du mélange éthero-alcoolique. Il y a économie de temps. Le mercure se dépose parfaitement dans le fond du tube. La décantation est très facile et les pertes sont moindres.

II. — MÉTHODE DE FONZES-DIACON. — Une heure suffit pour effectuer un dosage.

Les résultats obtenus par cette méthode sont rigoureusement exacts, à peu près théoriques. Elle est très rapide et très simple et d'exécution facile,

même pour une personne n'ayant pas beaucoup manipulé. Mais malheureusement, comme la méthode du Codex, elle n'est pas applicable dans le cas de pommades additionnées de substances étrangères.

III. — MÉTHODE DE LA PHARMACOPÉE CHINOISE. — Les résultats obtenus sont très satisfaisants. La méthode est très simple, très rapide et très facile à exécuter. Une heure et demie suffisent pour effectuer un dosage. Mais il est absolument nécessaire d'opérer en l'absence de l'ion chlore et de l'acide nitreux.

IV. — MÉTHODE DE DENGÉS. — Il faut environ une heure et demie pour effectuer un dosage.

Les résultats obtenus sont un peu faibles, probablement à cause de la volatilisation de traces de chlorure mercurique pendant le chauffage. La solubilisation du mercure par le chlore naissant est plus délicate à réaliser que la solubilisation par l'action de l'acide azotique. Nous avons remarqué en deux fois que le mercure métallique dans la pommade n'est pas entièrement attaqué en utilisant les quantités de chlorate de potasse et d'acide chlorhydrique indiquées dans le procédé.

Il est en outre indiqué, après que la matière grasse s'est solidifiée, de décanter la solution dans un ballon jaugé, mais dans ce cas, il y a toujours quelques parcelles de matière grasse qui passent dans les solutions, ce qui fait que la solution reste trouble. Nous conseillons d'utiliser de préférence la filtration au lieu de la décantation.

Il est nécessaire de mesurer très exactement la quantité d'ammoniaque que l'on ajoute dans la solution pour prévenir la précipitation de chlorure d'argent, parce qu'un excès d'ammoniaque solubiliserait quelque peu le trouble final dû à la formation d'iodure d'argent.

V. — MÉTHODE DE FRANÇOIS. — Les résultats obtenus sont très exacts. Nous considérons ce procédé comme étant parfait. Le seul inconvénient est la longueur de la manipulation, qui exige au moins huit heures.

Une petite difficulté se présente lors du titrage final. Le mercure est en solution dans l'iode N/10, mais il est accompagné du filtre qui a servi à le séparer, ce qui oblige à effectuer l'addition d'hyposulfite de soude très lentement vers la fin, en agitant constamment jusqu'à disparition exacte de l'iode. Si l'on ne prend pas ces précautions, on risquera d'ajouter un excès d'hyposulfite de soude et le résultat obtenu sera trop faible.

VI. — MÉTHODE DE IONESCO-POPESCO. — Les résultats obtenus sont environ 1 % plus faibles que les chiffres théoriques. Quoique la méthode soit assez simple, le temps nécessaire au dosage est long. Il faut environ 2 à 3 heures pour détruire la matière grasse. Pendant le titrage, la disparition du trouble de nitroprussiate de mercure n'est pas nette et ne peut être appréciée qu'à 2 à 3 gouttes près de solution N/10 de chlorure de sodium, ce qui explique les écarts obtenus.

VII. — MÉTHODE DE COWIE. — Le mercure obtenu,

après saponification totale de la matière grasse, reste toujours sous une forme très pulvérente. Lorsque l'on décante la solution savonneuse sur un filtre d'amianté, quelques parcelles de mercure traversent le filtre et passent dans le filtrat. Nous avons essayé de remplacer le filtre en amianté par un filtre en papier. Mais nous avons rencontré une difficulté : la solution savonneuse passe très lentement, et quand l'alcool est évaporé, il reste un savon solide sur le filtre, qu'il est difficile de dissoudre et d'éliminer par lavages.

Les résultats obtenus ne sont pas aussi satisfaisants que par la méthode de la pharmacopée chinoise, bien que le dosage final soit effectué dans les deux procédés par la méthode au sulfocyanure de Rupp. Mais dans la méthode de la pharmacopée chinoise, la pommade est directement traitée par l'acide azotique, tandis que la méthode Cowie utilise tout d'abord la saponification pour séparer le mercure qui est ensuite dissous dans l'acide azotique et titré par la solution N/10 de sulfocyanure. Nous croyons qu'il y a de légères pertes en mercure, au cours de la filtration et aussi de la saponification.

L'indice de saponification de l'axonge est compris entre 192 et 198 ; celui du suif entre 192 et 195 ; celui de la lanoline entre 94 et 96. Cowie a effectué le dosage sur une pommade préparée selon la formule anglaise, qui ne contient pas de lanoline, mais seulement du suif et de l'axonge. Or, notre pommade renferme de l'axonge et en outre 5 % de lanoline. La lanoline est « un mélange d'acides gras étherifiés

et d'alcools libres », plus difficile à saponifier que le suif et l'axonge, même en utilisant la potasse en solution alcoolique. Selon les indications du British Pharmaceutical Codex [48], il serait préférable d'effectuer la saponification par le sodium en solution alcoolique, c'est-à-dire par l'éthylate de sodium.

TROISIEME PARTIE

DOSAGE DU MERCURE DANS L'HUILE GRISE

Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure

FORMULE DU CODEX DE 1908

Mercure purifié	40 gr.
Graisse de laine.....	26 gr.
Huile de vaseline.....	60 gr.

Opérez la stérilisation de la graisse de laine en la chauffant après fusion et filtration, soit dans une fiole conique en verre de Bohême, à une température de $+ 120^{\circ}$ pendant 20 minutes, soit dans un flacon hermétiquement bouché et maintenu à l'autoclave à $+ 120^{\circ}$ pendant le même temps. Stérilisez l'huile de vaseline de la même manière. Flambez soigneusement, à l'alcool, un mortier et son pilon ; versez-y le mercure, ajoutez la graisse de laine et battez jusqu'à extinction complète du mercure. Ajoutez ensuite l'huile de vaseline par petites parties et battez pour obtenir un mélange bien intime. Effectuez cette manipulation dans des conditions rigoureuses d'asepsie. Versez le mélange dans un flacon bouchant

à l'émeri, ou mieux distribuez-le dans des flacons de 2, 5 et 10 cc., préalablement stérilisés à $+180^{\circ}$.

Pour éviter toute perte, nous avons simplifié le mode opératoire indiqué par le Codex ; en particulier nous avons négligé les opérations de stérilisation, attendu que notre huile grise était destinée uniquement à être dosée. Nous avons pesé très soigneusement tous les constituants sur une balance de précision. Nous avons d'abord commencé par battre le mercure avec la graisse de laine jusqu'à extinction complète du mercure ; nous avons ensuite ajouté l'huile de vaseline par petites portions et nous avons battu le mélange jusqu'à obtention d'un produit homogène.

TENEUR EN MERCURE DE L'HUILE GRISE

(1) *Pourcentage en volume :*

100 cc. d'huile contiennent 40 grammes de mercure.

(2) *Pourcentage en poids :*

100 gr. d'huile contiennent 31 gr. 746 de mercure.

Quelques considérations sur l'huile grise

Avant d'aborder l'étude des méthodes de dosage de l'huile grise, il y a lieu d'envisager la composition de cette huile. Au point de vue chimique, les constituants de l'huile grise se rapprochent de ceux de la pommade mercurielle, en ce sens que les deux préparations renferment des matières grasses et du mercure métallique très finement divisé. Mais il y a une grande différence entre les matières grasses de la pommade et celle de l'huile. Alors que la pommade mercurielle

contient uniquement des matières grasses d'origine organique, l'huile grise renferme une substance : l'huile de vaseline, qui, au point de vue chimique est un mélange de carbures d'hydrogène, mais que l'on appelle couramment huile à cause de son aspect.

Or l'huile de vaseline est insaponifiable et très résistante aux oxydants.

Il est évident que pour le dosage du mercure, après séparation de la matière grasse, nous pouvons appliquer à l'huile grise toutes les méthodes que nous avons employées pour le dosage de la pommade mercurielle. Mais avant d'examiner les procédés permettant la séparation du mercure d'avec les corps gras, il est trois points essentiels sur lesquels il est nécessaire d'attirer l'attention.

(1) L'huile grise n'est que partiellement attaquable par les alcalis, ce qui rend inutilisable la méthode de séparation du mercure après saponification de la matière grasse.

(2) L'huile grise est très difficile à détruire par un oxydant ; donc la méthode consistant à détruire la matière grasse ne pourra pas lui être appliquée.

(3) L'huile de vaseline est un liquide qui ne se solidifie pas à la température ordinaire. De plus, quand elle est mélangée avec de l'eau, il se forme une émulsion. Donc si l'on amenait le mercure à l'état de sel mercurique soluble en utilisant le premier temps de la méthode de la pharmacopée chinoise ou de la méthode de François, le dosage perdrait de sa précision, en raison des difficultés de séparation des couches aqueuses et huileuses. Pour éviter cette difficulté, il est plus simple

d'extraire d'abord la matière grasse par l'éther et de traiter ensuite le mercure par l'acide azotique.

Le Codex de 1908 utilise pour le titrage du mercure dans l'huile grise le même procédé que celui indiqué pour la pommade mercurielle. Le Codex s'exprime ainsi : « Doser le mercure en suivant le procédé indiqué pour la pommade mercurielle, et en opérant sur 2 gr. d'huile, vous devez obtenir sensiblement 0 gr. 63 de mercure ».

Méthodes de dosage utilisées

Comme pour la pommade mercurielle, nous avons choisi cinq méthodes pour effectuer le titrage de l'huile grise et nous en avons comparé les avantages et les inconvénients.

I et II. — MÉTHODE DU CODEX ET MÉTHODE DE FONZES-DIACON.

Nous avons opéré sur une prise d'essais de 2 gr. en suivant textuellement le mode opératoire indiqué pour la pommade mercurielle (p. 45 et 46).

III. — MÉTHODE DE LA PHARMACOPÉE CHINOISE.

Nous avons légèrement modifié la première partie du procédé, en extrayant tout d'abord la matière grasse par l'éther. Voici comment nous avons opéré.

Peser une prise d'essai de 1 gr. dans un Erlenmeyer, ajouter 30 c.c. d'éther, agiter jusqu'à dissolution complète des matières grasses. Laisser

reposer. Décantier l'éther. Ajouter 20 c.c. d'acide azotique et 20 c.c. d'eau et continuer le dosage en suivant exactement le mode opératoire indiqué pour la pommade mercurielle (p. 48).

IV. — MÉTHODE DE FRANÇOIS.

Nous avons également modifié le début du procédé en faisant tout d'abord l'extraction de la matière grasse par l'éther. La suite du dosage est celle indiquée par l'auteur.

Peser une prise d'essai de 0 gr. 40 dans un Erlenmeyer. Ajouter 20 c.c. d'éther. Agiter jusqu'à dissolution complète de la matière grasse. Laisser déposer. Décantier la couche éthérée. Ajouter 20 c.c. d'acide azotique et chauffer à feu nu jusqu'à ce que le mercure soit complètement solubilisé. Filtrer sur un entonnoir garni d'un tampon de coton hydrophile et continuer le dosage d'après le mode opératoire indiqué pour le titrage de la pommade mercurielle (p. 54).

V. — MÉTHODE DE IONESCO-POPESCO [37].

Peser une prise d'essai de 0 gr. 5. L'introduire dans un tube à centrifuger. Ajouter 10 c.c. d'éther, agiter jusqu'à dissolution de la matière grasse. Centrifuger pour réunir au fond du tube le dépôt de mercure métallique. Le laver à l'eau et le dissoudre à chaud dans 10 c.c. de mélange oxydant sulfoazotique. Continuer la suite des opérations comme il vient d'être dit (p. 56) en se conformant

au mode opératoire indiqué pour la pommade mercurielle.

Résultats et calcul de l'erreur %

Méthode de dosage	Résultat théorique : 31,74 % de mercure (pour 100 gr. d'huile grise)					Erreur %
	Résultats obtenus (pourcentage en mercure)					
Méthode du Codex	31,35	31,38	31,48	31,50	31,60	— 0,44 à — 1,26 %
Méthode de Fonzes-Diacon..	31,58	31,60	31,65	31,72	31,73	— 0,03 à — 0,50 %
Méthode de la pharmacopée chinoise	31,45	31,47	31,50	31,58	31,67	— 0,22 à — 0,91 %
Méthode de François	31,62	31,65	31,70	31,78	31,80	— 0,37 à + 0,18 %
Méthode de Ionesco-Popesco	31,15	31,20	31,22	31,35	31,40	— 1,09 à — 1,85 %

Critique et discussion

Les résultats obtenus par la méthode de Fonzes-Diacon, celle de la pharmacopée Chinoise et celle de François sont excellents. Il sont très voisins du chiffre théorique. La méthode du Codex donne de légers écarts, compris entre 0.44 et 1.26 %. Les résultats sont plus faibles par la méthode d'Ionesco-Popesco, les écarts étant compris entre 1.09 et 1.85 %. Ce dernier procédé, comportant l'utilisation de la mercurimétrie donne toujours des résultats un peu plus faibles à cause du terme final de la réaction qui est difficile à apprécier.

L'huile grise contient sensiblement 40 centigrammes de mercure par centimètre cube (Codex) ; titre adopté à la suite des travaux de la Société de Dermatologie et de la Société de Pharmacie [49]. Le dosage avait été d'abord proposé en poids; mais les inconvénients d'un tel dosage pondéral ont été

reconnus par la plupart des praticiens. Pépin, Lafay, Dumesnil et d'autres encore ont particulièrement insisté sur la nécessité d'un pourcentage en volume, attendu que les syphiligraphes mesurent l'huile grise dans une seringue et ne la pèsent pas.

QUATRIEME PARTIE

DOSAGE DU MERCURE DANS LES SUPPOSITOIRES AU MERCURE

Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure

FORMULE DU CODEX DE 1937.

Les suppositoires au mercure, qui ne figuraient pas dans les éditions antérieures du Codex Français, sont maintenant devenus officinaux au Codex de 1937. Voici leur formule :

Pommade mercurielle à parties égales. 1 gr. 50
Beurre de cacao..... 30 gr.

Faites 10 suppositoires

Nous avons préparé les suppositoires sans la moindre perte au laboratoire. Nous avons pesé tous les constituants à la balance de précision et nous avons obtenu une masse très intime et très homogène.

TENEUR EN MERCURE.

Pour chaque dosage nous avons pesé très exactement des prises d'essai de 3 gr. 15, correspondant à 1 suppositoire et renfermant 0 gr. 075 de mercure.

Choix des méthodes de dosage

Au point de vue chimique, les constituants des suppositoires sont très voisins de ceux de la pommade mercurielle puisqu'ils comprennent : une matière grasse saponifiable et du mercure métallique très finement divisé. Il est évident que les méthodes de dosage utilisées pour la pommade mercurielle peuvent aussi être appliquées au dosage des suppositoires au mercure. Mais en raison de la présence de très grandes quantités de matière grasse (un peu plus de 3 gr. par suppositoire), il y aurait des inconvénients à utiliser certaines méthodes. En partant d'une prise d'essai correspondant à 2 ou 4 suppositoires, c'est-à-dire contenant de 6 à 12 gr. de matière grasse environ, la destruction par un oxydant serait longue et difficile; la saponification et surtout la filtration ultérieure présenteraient le même inconvénient. Quant à l'extraction par l'éther, elle exigerait de grandes quantités de solvant, ce qui pourrait occasionner des pertes lors des décantations nécessaires. En conséquence nous avons choisi quatre méthodes, que nous trouvons les plus pratiques pour effectuer les dosages. Ce sont : la méthode de Fonzes-Diacon, la méthode de la pharmacopée Chinoise, la méthode de Denigés et la méthode de François. Pour tous ces dosages nous sommes partis de prise d'essai correspondant à 2 suppositoires, en suivant les modes opératoires indiqués pages 46, 48, 52, 54 pour la pommade mercurielle.

Résultats et calcul de l'erreur %

Méthode de dosage	Résultat théorique : 0 gr. 075 de mercure dans 1 suppositoire					Erreur %
	Résultats obtenus (poids de mercure dans 1 suppositoire)					
Méthode de Fonzen- Diacon	0,0735	0,0738	0,0740	0,0742	0,0745	— 0,66 à — 2 %
Méthode de la pharma- copée chinoise	0,0720	0,0728	0,0730	0,0735	0,0735	— 2 à — 4 %
Méthode de Denigés . .	0,0710	0,0712	0,0720	0,0723	0,0733	— 2,27 à — 5,33 %
Méthode de François..	0,0742	0,0747	0,0749	0,0751	0,0752	— 1,06 à + 0,26 %

CINQUIEME PARTIE

DOSAGE DU MERCURE DANS L'EMPLATRE MERCURIEL (EMPLATRE DE VIGO)

Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure

FORMULE DU CODEX DE 1908 (SUPPLÉMENT DE 1920)

Emplâtre simple	200 gr.
Cire jaune	100 —
Colophane	100 —
Gomme ammoniacque purifiée	35 —
Encens	70 —
Myrrhe	35 —
Safran	20 —
Mercure purifié	700 —
Styrax liquide purifié	300 —
Térébenthine du mélèze purifiée.	130 —
Essence de lavande	10 —

« Réduisez en poudre l'encens, la myrrhe et le safran; d'autre part, triturez dans un mortier en fer légèrement chauffé, le styrax, la térébenthine et

l'essence de lavande en y ajoutant peu à peu le mercure jusqu'à extinction complète du métal. Faites liquéfier l'emplâtre simple avec la cire, la colophane et la gomme ammoniacque, et dans ce mélange incorporez les autres substances déjà pulvérisées. Quand l'emplâtre aura pris, par refroidissement, la consistance d'une pommade molle, ajoutez le mélange mercuriel, que vous incorporerez en remuant la masse jusqu'à ce qu'elle soit homogène. Laissez refroidir et divisez en magdaléons. »

Nous avons préparé cet emplâtre dans notre laboratoire en suivant exactement les indications du Codex, mais en réduisant les doses au 1/10 et en pesant très soigneusement tous les constituants à la balance de précision. Nous n'avons pas utilisé de mortier en fer, pour éviter des pertes en mercure par action possible du mercure sur le fer.

TENEUR EN MERCURE.

L'emplâtre mercuriel contient 20 % de mercure.

Description des méthodes connues pour le dosage de l'emplâtre mercuriel

Le Codex Français ne donne aucune méthode de dosage du mercure dans l'emplâtre mercuriel; mais nous en avons trouvé une dans la pharmacopée Chinoise et une autre dans la pharmacopée Allemande. Les formules des emplâtres mercuriels de ces deux pharmacopées sont identiques :

Mercure purifié	200 gr.
Lanoline	100 —
Cire jaune	100 —
Emplâtre simple	600 —

Les méthodes de dosage sont également à peu près semblable. Elles ne diffèrent que par l'emploi d'un réfrigérant ascendant d'une part et d'autre part d'acide azotique fumant.

I. — MÉTHODE DE DOSAGE
DE LA PHARMACOPÉE CHINOISE (1^{re} ÉDITION).

Peser exactement une prise d'essai d'environ 3 gr. L'introduire dans une fiole conique munie d'un réfrigérant ascendant. Ajouter 20 cc. d'acide azotique concentré et chauffer au bain-marie bouillant. Agiter constamment pendant 10 minutes. Sortir le réfrigérant et le laver à l'eau distillée. Recueillir les eaux de lavage dans la fiole conique, que l'on chauffe jusqu'à ce que la matière grasse soit distinctement séparée. Laisser refroidir. Filtrer et laver en plusieurs fois le flacon avec de l'eau distillée. Le filtrat et les eaux de lavage sont introduits dans un ballon jaugé de 100 cc. Ajouter alors une quantité suffisante d'une solution de permanganate de potasse, jusqu'à coloration rose persistante. Détruire cette coloration par une petite quantité de solution de sulfate ferreux, puis compléter le volume total à 100 cc. avec de l'eau distillée. Filtrer. Prendre 25 cc. de filtrat et effectuer le titrage par une solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium en présence

de 2 cc. de solution d'alun ferrique comme réactif indicateur.

II. — MÉTHODE DE DOSAGE
DE LA PHARMACOPÉE ALLEMANDE DE 1926.

Peser exactement 3 gr. d'emplâtre mercuriel dans un Erlenmeyer. Ajouter 20 cc. d'acide azotique fumant. Chauffer 10 minutes au bain-marie jusqu'à ce qu'on n'aperçoive plus la moindre parcelle de mercure dans le dépôt de nitrate de plomb. Ajouter 25 cc. d'eau distillée. Chauffer à nouveau jusqu'à ce que la matière grasse se sépare nettement. Laisser refroidir. Verser la solution sur un morceau de coton disposé dans un entonnoir, placé sur un ballon jaugé de 100 cc. Diviser la matière grasse avec un agitateur. La rincer, ainsi que l'Erlenmeyer, à l'eau distillée à 4 ou 5 reprises, en utilisant chaque fois 5 cc. d'eau. A la solution et aux eaux de lavage réunies dans le ballon jaugé ajouter une solution de permanganate de potasse au 1/20 jusqu'à apparition d'une coloration rose permanente ou séparation de flocons bruns. Décolorer ou éclaircir par addition de sulfate ferreux. Compléter à 100 cc. avec de l'eau distillée. Agiter. Filtrer. Prendre 25 cc. de solution. Ajouter 5 cc. de solution saturée d'alun ferrique. Titrer avec une solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium jusqu'à coloration rose.

III. — MÉTHODE DE DOSAGE
DE R. WEINLAND ET FR. ENSGRABER [50].

Nous avons également trouvé une autre méthode

de dosage proposée par R. Weinland et Fr. Ensgraber (1921), dont le principe est le suivant : 1° extraire la matière grasse (lanoline et cire jaune) ainsi que les acides gras (après acidification pour mettre en liberté les acides gras de l'emplâtre simple qui est un savon de plomb) par un solvant organique ; 2° transformer le mercure et le plomb à l'état de chlorure mercurique et de chlorure de plomb ; 3° séparer le plomb par précipitation à l'état de sulfate de plomb ; 4° doser pondéralement le mercure à l'état de sulfure mercurique. Le mode opératoire est le suivant. Traiter 2 à 3 gr. d'emplâtre mercuriel par un mélange de 30 cc. d'éther et de benzine à parties égales. Ajouter 100 cc. d'eau chlorée saturée et 20 cc. d'acide chlorhydrique dilué contenant 12 gr. 50 HCl pur % pour dissoudre le mercure et le plomb et mettre en liberté les acides combinés au plomb. Séparer la solution aqueuse et laver la couche étherée au moyen d'eau chlorée et d'acide chlorhydrique dilué. Les solutions aqueuses et les eaux de lavage sont réunies et chauffées au bain-marie avec 25 cc. d'acide sulfurique dilué à 16 gr. de SO_4H_2 %, de façon à chasser complètement le chlore. Laisser refroidir. Diluer avec 50 cc. d'eau et ajouter 20 cc. d'alcool pour faciliter la précipitation du sulfate de plomb. Filtrer. Acidifier la solution, s'il y a lieu, par de l'acide sulfurique et y faire passer un courant de sulfure d'hydrogène. Le précipité de sulfure mercurique obtenu est lavé, séché et pesé.

Etude d'une méthode de dosage

Pour effectuer le dosage de l'emplâtre mercuriel, la première difficulté que nous rencontrons est la présence du plomb. Lorsqu'on essaye le dosage par la méthode de Denigés, utilisée pour le dosage de la pommade mercurielle, il se forme du chlorure de plomb, sel suffisamment soluble dans l'eau pour que la solution filtrée donne un précipité d'hydroxyde de plomb lorsqu'on ajoute de l'ammoniaque. On ne peut donc voir la fin de la réaction, due à la formation d'un louche. Nous avons également essayé la méthode de François utilisée pour le dosage de la pommade. Bien que le plomb ait été entièrement solubilisé à l'état de PbO^2HK lors de l'alcalinisation de la solution, pratiquement un peu de plom-bite est retenu par les pores du filtre et donne un précipité d'iodure de plomb lorsqu'on ajoute une solution d'iode N/10, et il est impossible d'obtenir la décoloration par la solution de thiosulfate de sodium. Nous avons aussi essayé la méthode de Ionesco-Popesco, utilisée pour le dosage de la pommade. Nous avons observé qu'il y a formation d'un précipité de sulfate de plomb dans la solution de sulfate mercurique. Une autre difficulté se présente également : c'est l'obtention d'une solution colorée qu'il est impossible de décolorer complètement. Si les méthodes des pharmacopées Chinoise et Allemande permettent d'effectuer le dosage du mercure même en présence de l'ion plomb [51], c'est parce que les formules de ces préparations ne con-

tiennent pas de résines ou gommés résines. Mais lorsque nous traitons l'emplâtre du Codex François par l'acide azotique ,nous obtenons une solution d'azotate mercurique toujours colorée en brun, même après traitement par le permanganate de potasse et le sulfate ferreux. Cette coloration rend impossible l'appréciation de la fin du dosage. La méthode consistant à extraire la matière grasse par un solvant organique convenable et à peser le globe de mercure résiduel ne peut pas être appliquée à l'emplâtre du Codex, à cause des excipients insolubles dans les solvants organiques.

Après avoir signalé toutes les difficultés que nous avons rencontrées au cours de nos essais, nous allons maintenant indiquer les modifications que nous avons apportées aux quatre méthodes, que nous avons utilisées pour les rendre applicables au dosage de l'emplâtre mercuriel du Codex. Nous comparerons également les procédés, les résultats obtenus, les avantages et les inconvénients de chacune des quatre méthodes.

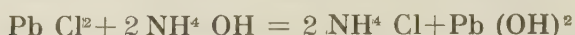
Méthodes de dosage utilisées

I. — DOSAGE PAR LA MÉTHODE DE DENIGÉS, LÉGÈREMENT MODIFIÉE, UTILISÉE POUR LE TITRAGE DE LA POMMADE MERCURIELLE.

Etude des difficultés.

La présence de plomb, avons nous dit, rend impossible, sans modifications, le dosage par la méthode

de Denigés, car le précipité d'hydroxyde de plomb n'est pas, comme le précipité de $\text{Hg NH}^2 \text{Cl}$, soluble dans la solution de cyanure de potassium. Par sa présence il empêche donc de percevoir la fin du dosage.



Mais si nous précipitons d'abord le plomb par l'ammoniaque il est certain, qu'en même temps, le mercure sera aussi précipité à l'état de $\text{Hg NH}^2 \text{Cl}$; mais ce dernier composé étant soluble dans la solution de cyanure de potassium, après la séparation du précipité d'hydroxyde de plomb, on pourra effectuer le titrage par l'azotate d'argent.

En nous basant sur ces faits, nous avons modifié quelque peu le procédé, dont le principe de dosage devient le suivant :

1° Transformer le mercure de l'emplâtre à l'état de chlorure mercurique sous l'action du chlore. Séparer les matières grasses et résineuses par filtration, après solidification;

2° Introduire la solution obtenue dans un ballon jaugé. Ajouter de l'ammoniaque et un volume connu et en excès de cyanure de potassium N/10. Compléter au trait de jauge avec de l'eau. Filtrer. Prendre un volume déterminé de filtrat et le titrer par la solution N/10 d'azotate d'argent, en présence d'iodure de potassium comme indicateur.

Un dosage, basé sur ce principe, peut-il être exact ? Ne se produit-il pas quelques réactions entre l'hydroxyde de plomb et le cyanure de potassium ?

Au point de vue pratique, en mélangeant ensemble une solution saturée, légèrement chlorhydrique, de chlorure de plomb et un volume exactement déterminé de solution N/10 de cyanure de potassium peut-on retrouver exactement par titrage la quantité de cyanure N/10 introduite? Nous avons constaté qu'il en était ainsi. Nous avons préparé une solution aqueuse saturée de chlorure de plomb, que nous avons additionnée d'un peu d'acide chlorhydrique, pour nous placer dans les conditions des dosages ultérieurs. Nous avons mesuré 100 cc. de cette solution, correspondant à environ 0 gr. 10 de chlorure de plomb, dans un ballon jaugé de 200 cc. Nous avons ajouté 45 cc. d'ammoniaque et 40 cc. de solution N/10 de cyanure de potassium. Après agitation et filtration, nous avons mesuré exactement 50 cc. de filtrat correspondant à 10 cc. de cyanure de potassium N/10 et 10 cc. d'ammoniaque environ. Nous avons titré le cyanure avec une solution N/10 d'azotate d'argent, en présence d'iodure de potassium comme indicateur. Nous avons utilisé exactement 10 cc. de la solution N/10 d'azotate d'argent pour ce titrage. Il est donc prouvé que la solution N/10 de cyanure de potassium ne subit aucune altération lorsqu'elle est mélangée à de l'hydroxyde de plomb.

B) Mode opératoire.

Peser exactement 2 gr. d'emplâtre mercuriel sur un petit carré de papier pouvant être facilement attaqué par l'acide chlorhydrique. Les introduire dans un tube à essai ayant 13 cm. de haut et 20 mm.

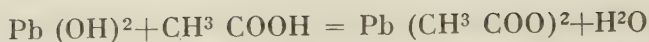
de diamètre. Ajouter 3 cc. d'acide chlorhydrique. Porter à l'ébullition. Agiter. Chauffer. Agiter de nouveau. Répéter ces opérations jusqu'à désagrégation et liquéfaction complète de l'emplâtre, ce qui est obtenu en quelques minutes. Ajouter alors, par petites portions, 0 gr. 50 de chlorate potassium en petits cristaux. Chauffer légèrement et agiter fortement après chaque addition. Attendre que la masse soit devenue jaune clair et que le mercure paraisse complètement solubilisé. Remplir le tube d'eau chaude, 40 cc. environ. Agiter et plonger le tube dans l'eau froide. Une partie du plomb se précipite à l'état de chlorure de plomb et se dépose au fond du tube. Les corps gras et résineux se solidifient et surnagent à la surface. Filtrer sur un filtre sans plis et recevoir le filtrat dans un ballon jaugé de 200 cc. Les matières grasses et résineuses ainsi que le précipité de chlorure de plomb sont séparés par filtration. Mais le filtrat renferme encore une petite quantité de chlorure de plomb, qui est soluble dans l'eau à la dose de 9 gr. 10 par litre à 15°. Laver cinq fois le tube et le filtre contenant les matières grasses et résineuses, en utilisant chaque fois 10 cc. d'eau. Ajouter 45 cc. d'ammoniaque pure. Agiter jusqu'à précipitation homogène. Le précipité est formé d'hydroxyde de de plomb et de $\text{Hg NH}^2 \text{Cl}$. Ajouter ensuite 40 cc. de solution de cyanure de potassium N 10. Agiter et compléter le volume à 200 cc. Filtrer. Avoir soin de toujours recouvrir l'entonnoir avec un verre de montre pendant les filtrations pour réduire les pertes d'ammoniaque par volatilisation. Prendre

50 cc. de filtrat. Ajouter 1 cc. de solution d'iodure de potassium à 10 % comme indicateur et titrer par la solution N/10 d'azotate d'argent jusqu'à apparition d'un louche permanent.

II. — DOSAGE PAR LA MÉTHODE DE FRANÇAIS, LÉGÈREMENT MODIFIÉE, UTILISÉE POUR LE TITRAGE DES PILULES MERCURIELLES.

A) *Etude des difficultés :*

Par le procédé de Rupp, après avoir obtenu le précipité de mercure métallique et l'avoir lavé avec de la soude diluée, on le dose en le transformant en iodomercurate au moyen d'un volume connu et en excès d'une solution titrée d'iode, dont il ne reste plus qu'à doser l'excès par l'hyposulfite. Mais dans le cas présent, en raison de la présence simultanée de mercure et de plomb, bien que la majeure partie du plomb ait été solubilisée sous forme de plumbite et séparée par filtration du précipité de mercure, pratiquement il reste toujours un peu de plomb mélangé au précipité de mercure, probablement sous forme de $\text{Pb}(\text{OH})_2$, provenant de l'hydrolyse de $\text{PbO}_2 \cdot \text{HNa}$. Cet hydroxyde de plomb ne peut pas être éliminé complètement par des lavages à la soude diluée et il réagirait ultérieurement avec la solution d'iode en donnant un précipité jaune d'iodure de plomb, que l'hyposulfite de soude ne parvient pas à décolorer. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de laver en plusieurs fois le précipité de mercure par l'acide acétique dilué pour arriver à éliminer complètement le plomb.



Le précipité de mercure ainsi obtenu à l'état métallique pulvérulent et à l'état de pureté peut être titré par la méthode iodométrique de Rupp en présence d'acide acétique.

B) Mode opératoire :

Le dosage comprend les trois phases suivantes :
1°) obtention d'une solution mercurielle très limpide, contenant tout le mercure en solution; 2°) précipitation du mercure et élimination du plomb; 3°) titrage du mercure par iodométrie.

1°) Obtention d'une solution mercurielle limpide.

Peser exactement 1 gr. d'emplâtre mercuriel dans un Erlenmeyer d'une contenance de 150 cc. Ajouter 20 cc. d'acide azotique concentré (d. 1.4). Chauffer au bain-marie pendant deux heures. La solution ainsi obtenue est claire, mais elle est colorée en brun, on aperçoit un dépôt de cristaux blancs d'azotate de plomb au fond de l'Erlenmeyer. Laisser refroidir jusqu'à ce que les matières grasses et résineuses soient entièrement solidifiées. Filtrer sur un entonnoir garni d'un tampon de coton hydrophile et recevoir le filtrat dans un ballon jaugé de 100 cc. Faire cinq lavages en utilisant chaque fois 10 cc. d'eau distillée. On s'aperçoit alors que la solution est devenue de plus en plus trouble par suite d'un léger entraînement des acides gras pendant les additions d'eau. Renforcer l'oxydation en ajoutant 20 cc. de solution de brome. Agiter et laisser en contact dix minutes. On obtient ainsi une

destruction plus profonde de la matière organique. Compléter le volume de la solution à 100 cc. Filtrer sur papier et prendre 50 cc. du filtrat très clair correspondant à 0 gr. 50 d'emplâtre.

2o) *Précipitation du mercure et élimination du plomb.*

Transvaser le filtrat dans un Erlenmeyer de 250 cc. de capacité. Neutraliser le liquide par de la lessive de soude, ce qui en utilise environ 20 cc. Ajouter de nouveau 15 cc. de lessive de soude pour alcaliniser fortement. Il apparaît d'abord un précipité blanc, disparaissant rapidement par agitation à la fin des additions de soude. Ajouter encore 2 gr. d'iodure de potassium et 5 cc. de formol du commerce. Abandonner deux heures, ce qui permet le dépôt du mercure métallique, que l'on retrouve après ce temps surmonté d'un liquide sensiblement clair. Décanter le liquide sur un petit filtre sans plis, en évitant d'entraîner le mercure. Laver 3 fois le mercure par décantation, au moyen d'une solution faible de soude à 5 0/00. Laver encore 3 fois par décantation avec de l'acide acétique dilué et chaud (1 partie d'acide acétique, 1 partie d'eau distillée) pour éliminer entièrement le plomb, en utilisant chaque fois 15 cc. de cet acide dilué.

3° *Titrage par iodométrie.*

Le filtre étant égoutté, le faire tomber dans l'Erlenmeyer où s'est effectuée la précipitation et qui contient encore la majeure partie du mercure. Ajouter 5 cc. d'acide acétique et 5 cc. d'eau et après une

légère agitation 25 cc. d'iode N/10. Laisser en contact dix minutes, pendant lesquelles on agite presque constamment au moyen d'une baguette de verre. Le mercure doit, à ce moment, être transformé en iodure mercurique dissous dans l'iodure de potassium de la solution N/10 d'iode. Titrer l'excès d'iode au moyen d'une solution N/10 d'hyposulfite de soude, en présence d'empois d'amidon comme indicateur.

III. — DOSAGE PAR LA MÉTHODE DE IONESCO-POPESCO, LÉGÈREMENT MODIFIÉE, UTILISÉE POUR LE TITRAGE DE LA POMMADE MERCURIELLE.

A) *Etude des difficultés :*

La méthode de Ionesco-Popesco consiste à détruire la matière organique par oxydation sulfonitrique, qui solubilise en même temps le mercure à l'état de sulfate mercurique, que l'on titre par mercurimétrie. Dans le cas présent, en raison de la présence du plomb, il se forme un précipité insoluble de sulfate de plomb pendant la minéralisation, et la solution ainsi obtenue ne peut pas être titrée directement. Il est donc nécessaire de séparer le précipité de sulfate de plomb. Mais comme ce précipité est un peu soluble dans l'acide azotique (environ 0 gr. 80 par litre d'eau renfermant 30 gr. d'acide), alors qu'il l'est bien moins dans l'acide sulfurique dilué (solubilité 5 mill. 5 par litre d'eau renfermant 100 gr. de SO_4H_2), il convient donc de chauffer fortement la solution, après destruction de la matière organique, jusqu'à ce qu'on aperçoive

des fumées blanches denses de SO_3 qui indiquent que l'acide azotique est complètement éliminé. Laisser refroidir. Diluer la solution avec de l'eau distillée. Filtrer le précipité de sulfate de plomb et, sur la solution, effectuer le dosage par mercurimétrie.

B) Mode opératoire :

Peser exactement 0 gr. 50 d'emplâtre mercuriel dans un matras Kjeldahl d'environ 150 cc. de capacité. Ajouter 15 cc. du mélange sulfo-nitrique. Chauffer doucement à feu nu jusqu'à destruction complète du complexe organique. Il faut environ 2 à 3 heures pour obtenir ce résultat. Si la minéralisation n'est pas suffisante, ajouter de temps à autre quelque centimètre cubes d'acide azotique. Chauffer alors un peu plus fortement jusqu'à ce qu'on aperçoive des fumées blanches denses d'anhydride sulfurique, qui indiquent que l'acide azotique a été entièrement éliminé. Le liquide ainsi obtenu est d'abord trouble, puis un précipité de sulfate de plomb se dépose au fond du récipient, tandis que le liquide surnageant apparaît limpide et incolore. Peu à peu, par refroidissement, de jolis cristaux de sulfate mercurique se déposent sur le précipité amorphe de sulfate de plomb. Ajouter 100 cc. d'eau distillée, agiter, pour dissoudre les cristaux de sulfate mercurique. Abandonner au repos pendant 2 heures pour laisser déposer le précipité de sulfate de plomb. Filtrer, laver le précipité à trois reprises avec de l'acide sulfurique dilué à 5 %. Le filtrat et les eaux

de lavage sont réunis et additionnés d'une solution de permanganate de potasse à 5 % jusqu'à coloration rose persistante. Ajouter 30 gouttes de nitroprussiate de soude au 1/10^e, qui produit un trouble. Titrer avec une solution de chlorure de sodium N/10 jusqu'à disparition du trouble.

IV. — DOSAGE PAR LE PROCÉDÉ, LÉGÈREMENT MODIFIÉ,
DES PHARMACOPÉES CHINOISE ET ALLEMANDE.

A) *Etude des difficultés :*

Les Pharmacopées chinoise et allemande font effectuer le titrage du mercure dans l'emplâtre mercuriel en transformant le mercure à l'état d'azotate mercurique, les matières grasses et résineuses étant ensuite éliminées par filtration. La solution d'azotate mercurique obtenue est finalement titrée par la méthode au sulfocyanure de Rupp. Les modes opératoires des deux pharmacopées sont à peu près identiques. Dans le cas présent, la présence du plomb n'entrave pas le titrage. Nous avons appliqué les deux méthodes au dosage de l'emplâtre du Codex. Mais, après séparation des matières grasses et résineuses et traitement par le permanganate et le sulfate ferreux, on obtient toujours une solution mercurielle brune et trouble, qui empêche d'apprécier nettement la fin du dosage, due à l'apparition d'une coloration rose de sulfocyanure ferrique.

L'emplâtre mercuriel du Codex Français contient en effet de nombreuses substances colorées, bien différentes de celles contenues dans l'emplâtre de la Pharmacopée chinoise ou allemande, telles que sty-

rax, térébenthine, gomme ammoniacque, safran, etc., ne pouvant pas être détruites complètement par l'action de l'acide azotique concentré ou fumant. Nous avons essayé d'effectuer un dosage par le procédé de la Pharmacopée allemande, en prolongeant d'une heure le temps d'attaque par l'acide azotique fumant ; mais la solution obtenue restait encore colorée. Bien que l'on puisse arriver à détruire entièrement les matières organiques au moyen du mélange oxydant sulfo-nitrique, en prolongeant suffisamment le temps de chauffe, nous avons préféré extraire les matières résineuses ou colorées par un solvant organique. Cette méthode nous a paru plus pratique et plus rapide. Nous proposons donc cette modification au dosage, dont le principe devient le suivant :

1) Extraire les colorants et la majeure partie des matières grasses et résineuses par un mélange d'alcool et d'éther.

2) Transformer le mercure à l'état d'azotate mercurique par l'acide azotique.

3) Titrer la solution d'azotate mercurique par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

B) Mode opératoire :

Peser exactement 2 à 3 grammes d'emplâtre mercuriel dans un tube à centrifuger. Ajouter 30 cc. du mélange éthéro-alcoolique (25 cc. d'éther et 5 cc. d'alcool à 95°). Porter le tube au B.-M. Chauffer et agiter jusqu'à ce que l'emplâtre soit tout à fait fondu. Centrifuger le tube pendant 5 minutes. Décant

le mélange éthéro-alcoolique fortement coloré en brun. Ajouter alors dans le tube, avec beaucoup de précautions, 5 cc. d'acide azotique concentré (d. 1,4). Agiter et chauffer quelques instants au B.-M. Ajouter ensuite 15 cc. du même acide. Il convient d'opérer ainsi pour éviter des projections qui proviendraient de ce que l'acide azotique attaque violemment le mercure en donnant un abondant dégagement de vapeurs nitreuses. Chauffer à nouveau au B.-M. pendant 30 minutes. A ce moment la solution est devenue de plus en plus claire et un dépôt blanc de cristaux d'azotate de plomb se trouve dans le fond du tube. Laisser refroidir. Verser la solution sur un tampon de coton hydrophile placé dans un entonnoir disposé sur un ballon jaugé de 100 cc. Laver le résidu resté au fond du tube ainsi que le tampon de coton à 5 reprises, en employant chaque fois 5 cc. d'eau distillée. Ajouter aux solutions réunies une solution de permanganate de potasse à 5 % jusqu'à apparition d'une coloration rose permanente ou séparation de flocons bruns. Décolorer par addition de sulfate ferreux. Compléter le volume de la solution à 100 cc. Agiter, filtrer, et prendre 25 cc. de solution pour le titrage. Ajouter 5 cc. de solution saturée d'alun ferrique. Titrer avec une solution N/10 de sulfocyanure de potassium jusqu'à coloration rose persistante.

Résultats et calcul de l'erreur %

Méthode de dosage	Résultat théorique : 20 % de mercure								Erreur %
	Résultats obtenus (pourcentage en mercure)								
Méthode de Denigés.	19,20	19,38	19,39	19,58	19,69	19,77	19,77	—1,15 à —4 %	
Méthode de François	20,10	20,10	20,10	20,20	20,20	20,20	20,20	+0,50 à +1,50 %	
Méthode de Ionesco-Popesco	19,70	19,75	19,80	19,84	19,85	19,94	19,95	—0,25 à —1,50 %	
Méthode des pharmacopées chinoise et allemande	19,65	19,75	19,85	19,85	19,85	20,20	20,26	—1,75 à +1,30 %	

Critique et discussion

Nous avons déjà exposé les avantages et les inconvénients de ces quatre méthodes lors des dosages de la pommade mercurielle. Nous allons simplement indiquer ici le temps nécessaire pour la réalisation de ces quatre méthodes ainsi que celle que nous trouvons la plus rapide et la plus exacte.

MÉTHODE DE DENIGÉS. — Il faut une heure et demie pour effectuer un dosage. Les résultats obtenus sont un peu faibles. La modification proposée pour éliminer l'ion plomb de la solution mercurique, en le précipitant par l'ammoniaque et en dissolvant le complexe mercurique dans la solution N/10 de cyanure de potassium est très facile et très rapide. Après séparation du précipité de $Pb(OH)_2$, le titrage du filtrat au moyen de $AgNO_3$ N/10, en présence de KI, ne présente aucune difficulté.

MÉTHODE DE FRANÇOIS. — Les résultats obtenus sont très exacts et très constants, mais la longueur

de la manipulation rend le procédé moins pratique. L'élimination de l'ion plomb sous forme de PbO^2KH soluble en alcalinisant fortement, en séparant par filtration le mercure précipité d'avec la plumbite alcalin soluble et en lavant ensuite le filtre par l'acide acétique pour éliminer le reste de l'ion plomb sous forme d'acétate de plomb soluble, est très facile à réaliser et n'allonge pas beaucoup la durée du dosage.

MÉTHODE DE IONESCO-POPESCO. — Les résultats obtenus sont plus satisfaisants que ceux obtenus avec la pommade mercurielle ou l'huile grise ; mais le titrage par la solution de NaCl $\text{N}/10$ jusqu'à disparition nette du précipité de nitroprussiate de mercure n'est très facile à percevoir. La manipulation est également longue ; elle demande environ quatre heures. La séparation de l'ion plomb sous forme de précipité de PbSO^4 , en milieu sulfurique, est parfaite.

MÉTHODE DES PHARMACOPÉES CHINOISE ET ALLEMANDE. — Les résultats obtenus sont très satisfaisants. Il ne faut pas plus d'une heure et demie pour effectuer un dosage. Il n'est pas nécessaire d'éliminer l'ion plomb, qui n'a aucune action perturbatrice lors du titrage. Donc la méthode est plus simple et plus pratique ; c'est celle que nous conseillons.

SIXIEME PARTIE

DOSAGE DU MERCURE DANS LA POMMADE CITRINE (ONGUENT CITRIN)

Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure

FORMULE DU CODEX DE 1908

Axonge	400 gr.
Huile d'olive	400 gr.
Mercure	40 gr.
Acide azotique ordinaire	80 gr.

« Faites dissoudre à froid le mercure dans l'acide azotique ; d'autre part faites liquifier l'axonge dans l'huile à une douce chaleur. Lorsque les corps gras seront presque refroidis et commenceront à se solidifier, ajouter le soluté mercuriel. Agitez pour obtenir un mélange intime et coulez la pommade dans des moules en papier ».

Nous avons pesé tous les constituants à la balance de précision, et nous avons opéré très soigneusement et sans perte en suivant le mode opératoire du Codex.

Nous avons remplacé l'acide azotique ordinaire, in-

diqué dans la formule, par de l'acide pur, de façon à obtenir un produit plus pur en vue de nos dosages.

Pourcentage en mercure :

La pommade citrine renferme 4,34 % de mercure.

**Etude chimique des constituants
de la pommade citrine**

Astruc [52] a montré que le mécanisme des réactions dans la préparation de la pommade citrine est assez complexe. Tout d'abord, la solution acide est constituée par de l'azotate mercurieux, de l'azotate mercurique, du peroxyde d'azote, du bioxyde d'azote et de l'acide azotique libre. Ce mélange, ajouté aux corps gras, amène l'oxydation partielle de ces derniers, avec dégagement d'acide carbonique et production de nouvelles vapeurs nitreuses. Parmi les produits d'oxydation des corps gras, on trouve les acides succinique, adipique, subérique, sébacique, etc. Quant aux vapeurs nitreuses, elles agissent sur l'oléine et la transformant en un isomère l'élaïdine ; une partie de cette dernière est elle-même saponifiée et donne de l'acide élaïdique, isomère de l'acide oléique, qui se combine avec l'oxyde de mercure et forme de l'élaïdate de mercure ; enfin il se produit une petite quantité de matière colorante jaune qui accentue la coloration propre de la pommade, surtout due au turbith nitreux, prenant naissance par l'action du bioxyde d'azote sur les nitrates de mercure.

Cowley [53] considère actuellement la pommade

citrine comme une pommade d'oléate de mercure, dans laquelle coexistent les sels de mercure des acides oléiques, stéariques et élaïdiques.

Sans doute les constituants de la pommade citrine sont assez variables et complexes, mais elle se compose principalement des sels de mercure suivants : oléates, élaïdates, stéarates et palmitates en diverses proportions et d'une petite quantité d'azotates mercurique et mercurieux non entrés en réaction.

Description des méthodes connues pour le dosage de la pommade citrine

Il n'y a pas de méthode de dosage de la pommade citrine dans les Codex français ; il n'en existe pas non plus dans la Pharmacopée chinoise.

LA PHARMACOPÉE ANGLAISE de 1932 indiquait une méthode pour le titrage de la pommade. Elle était basée sur le principe suivant : destruction de la matière organique par l'action oxydante de l'acide azotique en présence d'acide sulfurique. La solution ainsi obtenue, après avoir été neutralisée et acidifiée, était soumise à l'action d'un courant de sulfure d'hydrogène. Le précipité de sulfure mercurique obtenu était séché et pesé. On en déduisait la quantité de mercure. La pommade citrine de la Pharmacopée anglaise contient 6,7 % de mercure ; la formule est la suivante :

Mercure	10 gr.
Acide azotique	30 cc.

Axonge	40 gr.
Huile d'olive	70 gr.

D'autre part, Wm. R. Heading (1934) [54] a proposé une méthode basée sur le principe suivant : saponification de la matière grasse par la potasse aqueuse en présence d'un réducteur (poudre de zinc). L'amalgame de zinc ainsi formé est mis à dissoudre dans l'acide azotique et la solution d'azotate mercurique obtenue est titrée par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

W.-B. Cowie (1911) [55] a également proposé une méthode très voisine de celle déjà indiquée pour le dosage du mercure dans la pommade mercurielle ; mais dans le cas présent, le mercure étant à l'état de sels solubles et insolubles, il effectue la saponification en présence d'un réducteur : formaldéhyde. Le mercure métallique ainsi obtenu est dissous dans l'acide azotique et la solution d'azotate mercurique est titrée par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

T. G. Wright (1935) [56] se base sur le principe suivant : détruire la matière grasse par un mélange oxydant d'acide azotique fumant et d'acide perchlorique. La solution obtenue peut être titrée par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

Encore une méthode ancienne proposée par Stanislaus et Etalon (1911) [57], dont voici le principe : saponification d'environ 3 gr. de la pommade, au B.-M., en présence de 35 cc. de potasse aqueuse à 10 %. Abandonner pendant 24 à 48 heures la mixture ainsi obtenue jusqu'à ce que l'oxyde de mercure soit complètement déposé. Filtrer. Laver l'oxyde de

mercure à plusieurs reprises et le dissoudre dans l'eau régale. Evaporer la solution de chlorure mercurique à siccité et dissoudre le résidu dans 100 cc. d'eau chaude. Faire passer dans cette solution un courant de sulfure d'hydrogène jusqu'à précipitation complète. Filtrer. Laver le précipité de sulfure mercurique. Mettre en suspension le précipité dans un volume connu et en excès d'une solution d'iode N/10. Agiter et abandonner 5 minutes, puis titrer l'excès d'iode avec la solution d'hyposulfite de soude N/10.

Stanislans et Etalon ont appliqué cette méthode à la pommade d'azotate mercurique de la Pharmacopée des Etats-Unis (IV^e édition). Ils trouvent, au cours de 4 dosages, les résultats suivants : 11,08 %, 10,95 %, 10,99 %, 11,1 %. Théorique 11,34 %.

Méthodes de dosage utilisées

Nous avons choisi quatre méthodes pour effectuer le dosage et nous avons comparé les résultats obtenus.

Ces quatre méthodes sont : la méthode de la Pharmacopée anglaise, la méthode de Wright, la méthode Heading et la méthode de Cowie. Parmi ces méthodes deux comportent la destruction de la matière grasse; les deux autres utilisent la saponification de la matière grasse en présence d'un réducteur.

Nous avons également essayé la méthode de Stanislans et Etalon, mais nous la considérons comme n'étant pas pratique et pas exacte en raison des nombreuses phases du dosage (action de l'eau régale sur

l'oxyde de mercure, évaporation à siccité entraînant certainement des pertes, et enfin passage d'un courant de sulfure d'hydrogène).

I. — MÉTHODE DE LA PHARMACOPÉE ANGLAISE DE 1932.

A) *Principe* :

1) Détruire la matière grasse par le mélange oxydant nitro-sulfurique, qui transforme tous les sels de mercure, organiques et minéraux, en sulfate mercurique soluble.

2) Neutraliser la solution obtenue et la ramener à une légère acidité par addition d'un peu d'acide chlorhydrique. Précipiter le mercure à l'état de sulfure mercurique. Laver et peser.

B) *Mode opératoire* :

Peser exactement 3 grammes de la pommade citrine et l'introduire dans un flacon de 250 cc. de capacité ayant un col assez long. Ajouter 20 cc. d'acide sulfurique et chauffer soigneusement jusqu'à ce que le mélange soit devenu noirâtre. Ajouter alors par petites portions 20 cc. d'acide azotique. Agiter de temps à autre pour faciliter le départ des vapeurs nitreuses. Chauffer au voisinage de l'ébullition, mais sans atteindre l'ébullition. Répéter plusieurs fois le traitement par l'acide azotique, en opérant comme précédemment jusqu'à obtention d'une solution presque incolore. Laisser refroidir. Diluer prudemment avec de l'eau et chauffer à l'ébullition pour chasser le reste de l'acide azotique. Refroidir et diluer à nou-

veau. Neutraliser la solution par addition de lessive de soude. Acidifier légèrement par l'acide chlorhydrique. Chauffer à 80° c. et faire passer un courant de sulfure d'hydrogène jusqu'à ce que la précipitation soit complète. Filtrer et recueillir le précipité de sulfure de mercure dans un creuset de Gooch. Laver le précipité, d'abord avec une solution de sulfure d'hydrogène jusqu'à élimination des acides sulfurique et chlorhydrique, ensuite à l'alcool à 95° et finalement au sulfure de carbone pour éliminer le soufre. Dessécher à 110° et peser.

II. — MÉTHODE DE WRIGHT

A) *Principe :*

1) Détruire la matière grasse par un mélange oxydant formé d'acide azotique et perchlorique, qui fait passer en même temps tous les sels de mercure, organiques et minéraux, à l'état d'azotate mercurique.

2) Titrer la solution mercurielle par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

B) *Mode opératoire :*

Introduire 5 grammes de la pommade et 50 cc. d'un mélange oxydant nitro-perchlorique (constitué par le mélange de 1 partie d'acide perchlorique de d. 1,615, 2 parties d'acide azotique fumant de d. 1,49 et 2 parties d'eau), dans un Erlenmeyer muni d'un réfrigérant à reflux s'adaptant à l'émeri. Chauffer à feu nu, à douce ébullition, jusqu'à obtention d'une solution claire, exempte de vapeurs nitreuses, ce qui demande

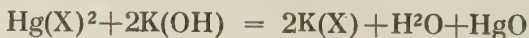
environ une heure. Ajouter 20 cc. d'eau. Filtrer et recevoir le filtrat dans un ballon jaugé de 100 cc. Laver le filtrat à plusieurs reprises avec de l'eau distillée. Compléter le volume à 100 cc. Prendre 50 cc. de la solution et la titrer par le sulfocyanure de potassium N/10 en présence d'alun ferrique comme indicateur.

III. — MÉTHODE DE HEADING

A) Principe :

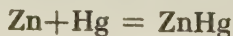
1) Saponifier la matière grasse par la potasse en présence de poudre de zinc, agissant comme réducteur. La solution claire de savon ainsi obtenue est séparée par décantation. En même temps, les différents sels de mercure, organiques et minéraux, sont tout d'abord transformés à l'état d'oxyde de mercure par la potasse, et réduits au fur et à mesure à l'état de mercure métallique sous l'action de l'hydrogène naissant dégagé par l'action de l'alcali sur le zinc. Finalement l'excès de zinc réagit sur le mercure en donnant lieu à la formation d'un amalgame. Le mercure est intégralement, donc quantitativement retenu sous forme d'amalgame, qui se présente avec un aspect granuleux.

Les réactions sont les suivantes :



⋮

(sels de mercure organique et minéraux)



2) Dissoudre l'amalgame obtenu dans l'acide azotique et titrer la solution d'azotate mercurique par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

B) Mode opératoire :

Nous avons légèrement modifié la technique indiquée par l'auteur, en ajoutant 5 cc. d'alcool pour éviter la formation de mousse pendant la saponification et utilisant un réfrigérant à reflux. Voici comment nous conseillons d'opérer :

Peser exactement 3 grammes de pommade citrine dans un ballon de 250 cc. de capacité, muni d'un réfrigérant ascendant. Ajouter 0 gr. 7 à 1 gr. de poudre de zinc pur, 20 cc. de potasse aqueuse à 50 % et 5 cc. d'alcool à 90°. Chauffer directement à feu nu pendant environ 30 minutes. On obtient ainsi une solution claire de savon, et le mercure se trouve amalgamé au zinc sous forme d'une poudre granuleuse, qui se dépose rapidement au fond du ballon. Décanter la solution savonneuse sur un creuset de Gooch, garni d'amiante, en faisant en sorte d'entraîner le moins possible d'amalgame. Laver le ballon et la poudre granuleuse à plusieurs reprises avec de l'eau distillée chaude, que l'on verse sur le creuset. Finalement sortir l'amiante du creuset et la faire tomber dans le ballon, contenant encore la majeure partie de l'amalgame. Ajouter 15 cc. d'acide azotique concentré. Chauffer à l'ébullition. Ajouter 50 cc. d'eau distillée. Chauffer à nouveau pendant 10 minutes. Laisser refroidir. Titrer la solution obtenue avec le sulfocyanure d'ammonium N/10 en présence d'alun ferrique comme indicateur.

IV. — MÉTHODE DE COWIE.

A) *Principe :*

1) Saponifier la matière grasse par la potasse alcoolique en présence de formaldéhyde agissant comme réducteur. Les corps gras sont ainsi transformés en savons solubles, tandis que les différents sels de mercure passent à l'état de mercure métallique sous l'influence de l'action réductrice de la formaldéhyde.

2) Séparer par filtration la solution de savon et transformer le mercure métallique en azotate mercurique soluble par l'action de l'acide azotique. Titrer la solution obtenue par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

B) *Mode opératoire :*

Peser exactement 3 grammes de la pommade citrine dans un Erlenmeyer, pouvant être obturé par un réfrigérant à reflux. Ajouter 100 cc. de potasse alcoolique N/2 et 5 cc. de formol. Adapter le réfrigérant et faire bouillir à feu nu, en chauffant avec précaution, jusqu'à ce que le mercure soit complètement précipité. La solution savonneuse obtenue est décantée sur un filtre d'amiante pour éviter toute perte en mercure pulvérulent. Laver le mercure à plusieurs reprises avec de l'eau. Faire tomber le tampon d'amiante dans l'Erlenmeyer et dissoudre la totalité du mercure dans 10 cc. d'acide azotique (d. 1,42). Titrer avec une solution de sulfocyanure de potassium N/10 en présence d'alun ferrique comme indicateur.

Résultats et calcul de l'erreur %

Méthode de dosage	Résultat théorique : 4,34 % de mercure								Erreur %
	Résultats obtenus (pourcentage en mercure)								
Méthode de la pharmacopée anglaise	4,09	4,25	4,28	4,28	4,31	4,36	4,36	—5,76 à +0,46 %	
Méthode de Wright	Dosage impossible en suivant cette méthode.								
Méthode de Heading	3,978	4,028	4,028	4,075	4,045	4,045	4,062	—6,10 à —8,34 %	
Méthode de Cowie	3,777	3,811	3,828	3,828	3,861	3,878	3,963	—8,73 à —12,97 %	

Critique et discussion

I. MÉTHODE DE LA PHARMACOPÉE ANGLAISE. — Il faut environ 4 heures pour effectuer un dosage. La destruction de la matière grasse est très difficile à obtenir. Il faut toujours maintenir le chauffage légèrement au-dessous du point d'ébullition de la solution. Si l'on chauffe un peu trop bas, la destruction n'avance pas ; si l'on chauffe un peu trop fort, on risque des projections de la solution.

Les résultats obtenus sont très satisfaisants. La méthode gravimétrique, par pesée du mercure à l'état de sulfure mercurique, est une méthode très ancienne et très exacte. Quoique les manipulations soient longues, c'est la méthode qui donne les résultats les plus exacts. Il ne faut négliger aucun détail.

C'est ainsi que sous l'action oxydante de l'acide azotique restant, le précipité de sulfure mercurique obtenu renferme toujours plus ou moins de soufre libre ; donc le lavage du précipité par le sulfure de carbone est indispensable.

II. MÉTHODE DE WRIGHT. — La destruction de la matière grasse est très difficile à obtenir par le mélange nitro-perchlorique, même après deux heures de chauffage et en utilisant un réfrigérant à reflux.

Nous avons essayé de titrer la solution obtenue avec une solution N/10 de sulfocyanure de potassium et nous avons obtenu des résultats fort différents et très éloignés du chiffre théorique. Une première fois nous avons utilisé 1 cc. 50 de solution de sulfocyanure de potassium ; une seconde fois 5 cc., et une troisième fois 3 cc. Théoriquement, en partant d'une prise d'essai de 2 gr. 50 de pommade, on devrait utiliser 10 à 11 cc. de solution de sulfocyanure N/10.

Cependant Wright considère ce procédé comme un des plus simples, des plus rapides et des plus exacts. Quant à nous, nous trouvons que ce procédé est inapplicable au dosage de la pommade citrine. On sait, en effet, que la méthode au sulfocyanure de Rupp ne permet pas d'effectuer le titrage de l'ion mercurique en présence de l'ion chlore. Or l'acide perchlorique en se décomposant à chaud, en milieu réducteur, donne des ions chlore. Nous ne voyons pas comment l'auteur a pu obtenir des résultats satisfaisants par cette méthode.

III. MÉTHODE DE HEADING. — Les résultats obtenus sont un peu faibles, environ de 6 à 8 % inférieurs au chiffre théorique. L'opération est très simple, et très rapide, et ne présente aucune difficulté. Cette méthode pourrait suffire pour évaluer la teneur en mercure d'une pommade citrine.

IV. MÉTHODE DE COWIE. — Les résultats obtenus sont encore plus faibles que par la méthode de Heading. Ils sont de 8 à 13 % environ inférieurs au chiffre théorique. Nous croyons qu'il se produit quelques pertes pendant la filtration, du fait que le mercure est réduit à l'état très finement pulvérulent, qui l'empêche d'être intégralement retenu par le filtre d'amiante.

SEPTIEME PARTIE

DOSAGE DU MERCURE DANS LE SOLUTE DE PEPTONATE DE MERCURE

Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure

Nous avons préparé six solutions de peptonate de mercure dans notre laboratoire. Trois solutions ont été obtenues suivant la formule et les indications du Codex de 1908. Les trois autres ont été préparées directement à partir de la peptone d'œuf purifiée, selon la formule et le mode opératoire que nous allons indiquer, sans avoir recours à la filtration.

I. SOLUTÉ DE PEPTONATE DE MERCURE AVEC FILTRATION

Formule du Codex de 1908 et Mode de préparation

Blanc d'œuf	N° 1.
Pepsine	0 gr. 25.
Acide chlorhydrique dilué	6 gr.
Bicarbonate de soude	Q. S.
Chlorure mercurique	5 gr.

Chlorure de sodium officinal 2 gr. 50.

Eau distillée Q. S. 500 cc.

« Délayez le blanc d'œuf dans 100 gr. d'eau ; dissolvez la pepsine dans la même quantité d'eau. Ajoutez l'acide chlorhydrique dilué ; mélangez et maintenez le tout à $+ 50^{\circ}$, jusqu'à peptonisation complète. Laissez refroidir, puis neutralisez le liquide avec une quantité suffisante de bicarbonate de soude. D'autre part, dissolvez, à l'aide du chlorure de sodium, le chlorure mercurique dans le reste de l'eau distillée ; versez, peu à peu, en mélangeant avec soin, cette solution dans celle de peptonate. Laissez en contact pendant vingt-quatre heures en agitant de temps en temps. Complétez avec de l'eau distillée le volume à 500 cc. ; filtrez de manière à obtenir un liquide parfaitement limpide. »

Pourcentage en mercure :

Le soluté de peptonate de mercure contient 1 gr. de HgCl_2 pour 100 cc.

II. SOLUTÉ DE PEPTONATE DE MERCURE SANS FILTRATION.

Formule que nous proposons en vue de nos dosages :

La formule est un peu différente de celle du Codex, car les produits nécessaires pour préparer la peptone sont remplacés par la peptone d'œuf purifiée. Trois grammes de peptone purifiée correspondent à peu près à la quantité de peptone obtenue à partir d'un œuf.

Peptone d'œuf purifiée.....	3 gr.
Chlorure mercurique	5 gr.
Chlorure de sodium officinal	2 gr. 50.
Eau distillée.....	Q.s.p. 500 cc.

Dissoudre la peptone dans 100 cc. d'eau distillée, en opérant dans un ballon jaugé de 500 cc. D'autre part, solubiliser, à l'aide de chlorure de sodium, le chlorure mercurique dans le reste de l'eau distillée. Verser peu à peu, en mélangeant avec soin, cette solution dans celle de peptone. Laisser en contact pendant 24 heures, en agitant de temps en temps. Compléter avec de l'eau distillée le volume à 500 cc.

Si nous avons préparé ces solutions de deux façons différentes, en ayant recours à la filtration une première fois et en nous en dispensant la seconde fois, c'est parce que Delsart [58] a montré que le sublimé, mélangé à une solution de peptone, donne un précipité plus ou moins abondant, qui contient un peu de mercure. On ne connaît donc pas exactement la teneur du produit en mercure. Par conséquent, en utilisant pour nos analyses les deux solutions différentes que nous avons préparées, nous pouvons comparer les résultats obtenus et savoir si la méthode de dosage est exacte ou non. Si nous obtenons un résultat très voisin du chiffre théorique sur la solution non filtrée et, d'autre part si la solution, après filtration, donne un résultat nettement inférieur au chiffre théorique, nous pourrions conclure que la méthode de dosage est parfaite, mais que le précipité retenu par filtration a entraîné une quantité plus ou moins grande de mercure.

De plus Delsart fait remarquer que le Codex a tort de ne pas mentionner le temps nécessaire pour obtenir une peptonisation complète. Ceci est très exact. Nous avons préparé la solution peptonique selon les indications du Codex en laissant en contact à l'étuve à 50° pendant 6 heures, 12 heures, et 24 heures. Il reste toujours une quantité d'albumine qui n'est pas digérée par la pepsine en milieu acide, et après traitement de la solution par le chlorure mercurique, il se produit un précipité très abondant. Il est impossible de filtrer et d'effectuer des mesures avec une pipette ou une burette. C'est pourquoi nous avons utilisé la peptone pure qui rend la préparation et les dosages plus faciles.

Etude générale sur le dosage du soluté de peptonate de mercure

Le soluté de peptonate de mercure est une préparation figurant seulement au Codex français, qui n'indique d'ailleurs pas de méthode de dosage. Malgré de nombreuses recherches nous n'avons trouvé aucun procédé qui ait été publié pour pratiquer le dosage du mercure dans cette préparation.

Mais nous avons pensé que le soluté de peptonate de mercure présente une grande analogie chimique avec l'urine d'une personne ayant subi une intoxication par le sublimé corrosif. Le soluté et l'urine renferment en effet de la peptone ou de l'albumine ou de ses produits de dégradation et du mercure com-

biné à l'état minéral et organique. Nous avons donc cherché parmi les procédés toxicologiques employés pour la minéralisation de l'urine, dans le cas d'intoxication mercurielle, une méthode que nous avons appliquée au dosage du soluté de peptonate de mercure. Nous avons finalement mis au point une méthode plus simple et plus rapide que toutes celles qui ont été indiquées pour le dosage du mercure dans l'urine. Nous allons exposer d'abord les différentes méthodes proposées, en décrivant séparément : la destruction de la matière organique, la séparation du mercure et finalement le dosage du mercure.

Destruction de la matière organique. — Nous avons envisagé le cas où cette matière est relativement facile à détruire ; c'est ce qui a lieu avec l'urine. Presque tous les auteurs depuis Lanaux (1850) recommandent l'emploi de la méthode de Frésenius et Babo, au chlore naissant. Le liquide est additionné de 10 % d'acide chlorhydrique et chauffé au B.-M. On ajoute ensuite peu à peu, au moyen d'un tube de large diamètre, du chlorate de potasse et on poursuit le chauffage au B.-M. pendant 2 à 3 heures. Fabre [59] conseille l'emploi d'un réfrigérant à reflux pour éviter des pertes en halogénure de mercure par volatilisation. Knud. ö. Möller [60] préconise la condensation des vapeurs qui s'échappent pendant la destruction. Booth, Schreiber et Zwik [61] signalent également la perte en halogénure de mercure par volatilisation, même en utilisant un réfrigérant à reflux ; dans ce cas l'halogénure de mercure se retrouve toujours dans le bouchon de raccord du ballon et du réfrigérant. Ils

rejettent la méthode de Frésenius et Babo et emploient la destruction sulfo-permanganique, adoptée par Lomholt et Christiensen [62]. Nous avons constaté, en effet, que pour éviter des pertes en mercure par volatilisation, la destruction sulfo-permanganique convient bien mieux que la méthode au chlore naissant.

Séparation du mercure. — Après avoir obtenu une solution mercurielle, le plus souvent on a recours, pour la séparation du mercure, à l'hydrogène sulfuré qui fournit, en milieu acide, du sulfure de mercure pratiquement insoluble.

Dosage du mercure. — De nombreuses méthodes sont utilisées pour doser les petites quantités de mercure existant dans l'urine après intoxication mercurielle. On opère soit par amalgamation, soit par électrolyse, soit par volumétrie, soit par colorimétrie, soit par pesée des petites granulations de mercure sublimées dans un tube capillaire, etc. ; mais dans le cas présent la quantité de sulfure de mercure obtenue est suffisamment importante pour que nous puissions en effectuer directement le dosage pondéral.

Nous effectuons donc la destruction de la matière organique du soluté de peptonate de mercure par la technique de Booth, Schreiber et Zwik et nous dosons le mercure par pesée, après précipitation à l'état de sulfure de mercure.

Description de la technique de destruction de la matière organique de Booth, Schreiber et Zwick

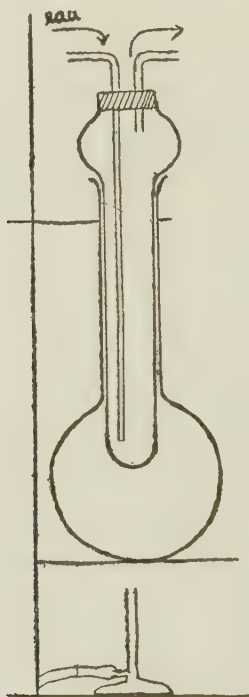
Une méthode de destruction de la matière organique, dans une solution, par le permanganate de potasse en présence d'acide sulfurique, a été proposée par Palme [63], Lomholt et Christiansan. Booth, Schreiber et Zwick ont appliqué cette méthode à l'urine en y apportant quelques modifications, de façon à la rendre plus parfaite et plus pratique.

La destruction est effectuée dans un ballon en pyrex, muni d'un appareil condensateur, connu sous le nom de réfrigérant de Hopking [64]. Ce réfrigérant peut être fabriqué avec un tube à essai en pyrex de diamétrie convenable, muni d'un renflement près de son extrémité supérieure. Ce réfrigérant est fermé par un bouchon en liège ou en caoutchouc, percé de 2 trous. Dans un de ces trous passe un tube de verre arrivant presque au fond du tube et destiné à l'arrivée de l'eau. L'autre orifice livre passage à un tube de verre coudé, arrivant presque au ras de la partie inférieure du bouchon et qui sert à l'évacuation de l'eau. Le vide existant entre le réfrigérant et les parois du col du ballon doit être aussi petit que possible.

Grâce à ce réfrigérant, pendant le chauffage, les vapeurs sont constamment condensées et ne peuvent pas s'échapper par le col du ballon, ce qui évite toute perte en mercure.

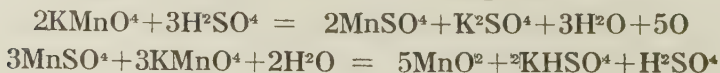
Le mode opératoire proposé par Lomholt et Christiansan consistait à ajouter d'abord du permanangate

de potasse dans la liqueur et ensuite de l'acide sulfurique, ce qui pouvait donner lieu à des projections et à la formation de mousse. Il est préférable de commencer d'abord par ajouter l'acide sulfurique, de chauffer, de refroidir, puis d'ajouter le permanganate

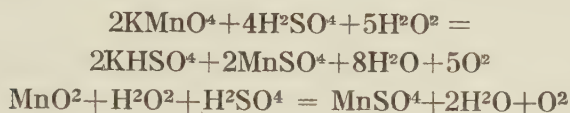


(Réfrigérant de Hopking)

de potasse. On chauffe ensuite continuellement jusqu'à ce que le permanganate soit décoloré. La petite quantité d'oxyde de manganèse qui se dépose au fond du ballon indique que l'addition de permanganate est en excès et que l'oxydation est complète.



L'excès de permanganate et d'oxyde de manganèse sont ensuite détruits par addition de quelques gouttes d'eau oxygénée à 50 volumes. Chauffer alors quelques minutes, en agitant, pour éliminer l'excès d'eau oxygénée.



Dosage du solute de peptonate de mercure par la méthode que nous proposons

I. Principe :

a) Destruction de la matière organique selon la technique de Booth, Schreiber et Zwik, en utilisant l'action oxydante du permanganate de potasse en milieu sulfurique et en opérant avec un réfrigérant de Hopking. Elimination de l'excès de permanganate par l'eau oxygénée. Les sels de mercure sont ainsi transformés en sulfate mercurique soluble.

b) Dosage pondéral par précipitation du mercure à l'état de sulfure de mercure et pesée du précipité obtenu.

II. Mode opératoire :

Mesurer exactement 20 cc. de soluté de peptonate de mercure. L'introduire dans le ballon en pyrex de 500 cc. Ajouter 4 cc. d'acide sulfurique concentré (d. 1.84). Adapter le réfrigérant de Hopking pour prévenir toute perte en mercure pendant la minéralisation et chauffer modérément à l'ébullition, à feu

nu, pendant 15 minutes. Laisser refroidir. Enlever le réfrigérant et ajouter 7 cc. de solution de permanganate de potasse à 5 %. Adapter à nouveau le réfrigérant et chauffer à l'ébullition pendant une heure, jusqu'à ce que la solution soit sensiblement limpide et qu'on aperçoive un léger dépôt d'oxyde de manganèse au fond du ballon, indiquant que la matière organique a été complètement détruite. Si la solution de permanganate n'a pas été suffisante pour la destruction totale, laisser refroidir le ballon, ajouter à nouveau 0 cc. 5 de la solution de permanganate et chauffer à l'ébullition pendant 15 minutes. Répéter ces opérations jusqu'à ce qu'on aperçoive le dépôt brun d'oxyde de manganèse, en ajoutant chaque fois 0 cc. 5 de la solution de permanganate. Eviter l'addition d'un trop grand excès de cette solution. Lorsque la destruction de la matière organique est complète, ajouter quelques gouttes d'eau oxygénée à 50 volumes. Chauffer jusqu'à décoloration de la solution et dissolution complète de l'oxyde de manganèse. Chauffer ensuite pendant 5 minutes environ pour décomposer l'excès d'eau oxygénée. Laisser refroidir. Retirer le réfrigérant de Hopking et le laver soigneusement à l'eau distillée en recueillant les eaux de lavage dans le ballon. Transvaser la solution dans un Erlenmeyer de 250 cc. et la diluer avec de l'eau distillée, de façon à l'amener à un volume de 150 cc. environ. Faire passer dans la solution un courant de sulfure d'hydrogène jusqu'à ce que la précipitation soit complète. Le précipité est tout d'abord coloré en blanc, puis en brun et finalement en noir. Filtrer sur un creuset de

Gooch, préalablement desséché à 110° jusqu'à poids constant, et taré. Laver le précipité à l'eau saturée de sulfure d'hydrogène, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus acides, puis avec 10 cc. d'alcool. Laisser évaporer l'alcool et traiter le précipité à plusieurs reprises par le sulfure de carbone, dont on utilisera chaque fois 10 cc., jusqu'à ce que le filtrat, évaporé à sec, ne laisse plus de résidu de soufre. Finalement verser sur le précipité 10 cc. d'éther. Porter le creuset à l'étuve à 110° jusqu'à poids constant.

Le poids de sulfure de mercure obtenu, multiplié par 1,16 donne la quantité de chlorure mercurique renfermée dans la prise d'essai.

Résultats et calcul de l'erreur %

TABLEAU I

Résultat théorique : 1 gramme de chlorure mercurique pour 100 cc. de solution		
Résultats obtenus (teneur en chlorure mercurique en grammes pour 100 cc.)		
	Solution filtrée	Solution non filtrée
N° 1	0,9640	0,9935
	0,9674	0,9947
	0,9701	0,9981
	0,9722	0,9987
	0,9789	1,0016
N° 2	0,9096	0,9890
	0,9180	0,9900
	0,9200	0,9985
	0,9214	1,0010
	0,9247	1,0035
N° 3	0,9311	0,9935
	0,9352	0,9940
	0,9360	0,9951
	0,9370	0,9976
	0,9410	1,0039

TABLEAU II

Erreur %		
	Solution filtrée	Solution non filtrée
N° 1	— 2,11 à — 3,6 %	— 0,65 à + 0,16 %
N° 2	— 7,53 à — 9,04 %	— 1,1 à + 0,35 %
N° 3	— 5,90 à — 6,89 %	— 0,65 à + 0,39 %

Critique et discussion

D'après les résultats obtenus à l'aide des six solutions que nous avons préparées, nous voyons nettement que les solutions filtrées donnent des résultats plus faibles et plus variables que les solutions non filtrées.

Ces résultats déficitaires, obtenus dans les solutions filtrées, prouvent que le précipité qui s'est formé, lors de l'addition de la solution de chlorure mercurique, a entraîné de petites quantités de mercure. Ces quantités varient selon les solutions obtenues, ainsi que le prouvent les dosages effectués sur les solutions N° 1, 2 et 3.

Par contre, si nous examinons les résultats obtenus avec les solutions non filtrées, nous voyons qu'ils sont nettement plus élevés et très voisins du chiffre théorique et de plus que les trois solutions donnent très sensiblement le même résultat.

Nous pouvons donc conclure que la méthode de dosage que nous proposons pour le dosage du soluté de peptonate de mercure convient parfaitement. Si le mode opératoire est un peu long et présente l'inconvénient de la précipitation à l'état de sulfure mercurique et du dosage pondéral de ce sulfure, il présente par contre l'avantage de donner des résultats toujours très exacts.

La destruction de la matière organique par action

du permanganate et de l'acide sulfurique est très simple et ne présente aucune difficulté.

Le réfrigérant de Hopking est un appareil très pratique, simple et parfait pour la destruction de la matière organique en présence d'un composé dont le métal est volatil.

HUITIEME PARTIE

DOSAGE DU MERCURE DANS LES PILULES MERCURIELLES DU CODEX

Méthodes utilisées dans nos dosages des pilules mercurielles

Quatre sortes de pilules mercurielles sont officielles au Codex de 1908 : les pilules bleues, les pilules de Sédillot, les pilules de Dupuytren et les pilules de Ricord. Le Codex n'indique aucune méthode pour effectuer le titrage du mercure dans ces pilules. François (1921) [47] et Denigès (1896) [42] ont proposé chacun une méthode, pour le dosage de toutes les pilules mercurielles. Une autre méthode, officielle à la Pharmacopée des Etats-Unis de 1936 pour le dosage des pilules bleues, consiste dans l'utilisation de la méthode au sulfocyanure de Rupp. Nous l'avons également utilisée pour le dosage des pilules bleues et des pilules de Sédillot du Codex.

I. — MÉTHODE DE FRANÇOIS

A) *Principe :*

1) Destruction de la matière organique au moyen de l'acide azotique concentré, dont on renforce l'action oxydante en la faisant suivre d'une action du brome. On obtient ainsi une destruction profonde de la matière organique.

2) Dosage du mercure par la méthode de Rupp et Lehmann.

B) *Mode opératoire :*

1) Pour les pilules de Dupuytren ou pilules de chlorure mercurique opiacées :

Introduire 10 pilules dans un matras de Kjeldahl de 150 cc. environ. Ajouter 20 cc. d'acide azotique concentré à 40° Baumé et chauffer au B.-M. bouillant pendant deux heures. Laisser refroidir et reposer deux heures.

La matière organique est en grande partie détruite et le liquide obtenu est jaune pâle et sensiblement limpide.

Suivre alors exactement le mode opératoire indiqué pour la pommade mercurielle (page 54).

2) Pour les pilules mercurielles simples ou pilules bleues :

Comme chaque pilule contient 5 centigrammes de mercure, on ne devra pas faire de prise d'essai supérieure à 2 pilules. Le dosage du mercure se fait exactement comme dans les pilules de Dupuytren.

3) Pour les pilules mercurielles savonneuses ou pilules de Sédillot :

Comme chaque pilule contient 5 centigrammes de mercure, on ne devra pas faire de prise d'essai supérieure à 2 pilules.

On remarquera que cette masse diffère des précédentes par la présence de la pommade mercurielle et du savon, s'est-à-dire chimiquement parlant, par la présence de corps gras et d'acides gras. L'attaque à l'acide azotique, comme dans les procédés de destruction de la toxicologie, ne détruisant pas les acides gras, il y a lieu de se demander si ces acides gras ne seront pas un obstacle au dosage, c'est-à-dire s'ils ne retiendront pas du mercure. C'est ce que François a vérifié sur la pommade mercurielle et sur les pilules de Sédillot. Ces produits laissent, après l'action de l'acide azotique, une couche de corps gras, ne retenant pas de mercure, se solidifiant par refroidissement en une couche ferme, qu'il est facile de séparer par filtration. Le mercure passe intégralement à l'état d'azotate mercurique soluble. En suivant la technique indiquée exactement pour les pilules de Dupuytren, les corps gras seront donc retenus sur le tampon de coton dans la filtration qui suit l'attaque par l'acide azotique.

4) Pour les pilules d'iodure mercurieux opiacées ou pilules de Ricord :

Comme chaque pilule renferme 5 centigrammes d'iodure mercurieux, on ne devra pas faire de prise d'essai supérieure à 5 pilules.

La difficulté de l'analyse résultera dans la présence de l'iode. Lorsqu'on attaque une telle masse par l'acide azotique à 40° Baumé, à la température du B.-M., on voit d'abord se déposer de l'iodure mercu-

rique rouge. En effet, sous l'influence de l'acide azotique, la moitié du mercure de l'iodure mercurieux s'est détachée et est passée à l'état d'azotate mercurique, laissant de l'iodure mercurique. On voit ensuite cet iodure mercurique disparaître et on obtient finalement, après destruction de la matière organique, une solution limpide à chaud. Mais cette solution laisse déposer par refroidissement de grands cristaux incolores, affectant la forme de lames nacrées, fort belles au microscope. Ce sont des cristaux d'iodo-azotate de mercure de formule $\text{HgI}_2\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$.

La formation de ces cristaux qui resteraient sur les filtres est fort embarrassante et il faut les détruire. On y arrive en ajoutant au produit de l'attaque azotique, refroidi pendant 2 heures, 40 cc. d'eau et 5 gr. d'iodure de potassium. L'iodure de potassium transforme l'azotate mercurique en iodure mercurique qui se dissout dans l'excès d'iodure de potassium et il y a en même temps apparition d'une certaine quantité d'iode libre. La technique se trouve donc modifiée comme il suit :

La prise d'essai correspondant à 5 pilules est placée dans une fiole conique de 125 cc., puis additionnée de 20 cc. d'acide azotique à 40°B. On chauffe 2 heures. Après un refroidissement qui doit également durer 2 heures, on ajoute 40 cc. d'eau et 5 gr. d'iodure de potassium. Les cristaux d'iodo-azotate de mercure disparaissent. La liqueur est filtrée sur un tampon de coton. La fiole conique et l'entonnoir sont lavés ; on neutralise et alcalinise par addition de 30 cc. de lessive de soude et précipite le mercure au moyen de

5 cc. de formol. Le reste de l'opération se pratique comme pour les pilules de Dupuytren.

II. — MÉTHODE DE DENIGÉS

Principe de la minéralisation. — Transformer le mercure existant dans les pilules, soit à l'état de mercure métallique, soit à l'état de sel de mercure, en chlorure mercurique soluble, par le chlore naissant, dégagé par l'action du chlorate de potassium sur l'acide chlorhydrique. Séparer par filtration la matière organique restée inattaquée.

Sur la solution ainsi obtenue, effectuer le titrage du mercure par cyanoargentimétrie.

Mode opératoire. — Le mode opératoire est applicable pour les quatre sortes de pilules.

Introduire 5 à 10 pilules dans un tube à essai, ayant 12 à 13 centimètres de haut et 20 millimètres de diamètre. Ajouter 3 cc. d'acide chlorhydrique. Porter à l'ébullition. Agiter. Chauffer encore. Agiter de nouveau. Répéter ces opérations jusqu'à désagrégation complète des pilules (obtenue en quelques minutes). Ajouter alors, par petites portions, 0 gr. 75 à 1 gramme de chlorate de potasse en petits cristaux. Chauffer légèrement et agiter après chaque addition. Attendre que la masse soit devenue jaunâtre et paraisse bien attaquée. Introduire le tout dans un ballon jaugé de 200 cc. Laver le tube à l'eau chaude, qu'on versera dans le ballon jaugé. Compléter avec de l'eau jusqu'au trait de jaugé, sans tenir compte du volume occupé par le résidu. Prendre 100 cc. de liquide filtré. Les verser dans un Erlenmeyer, dans lequel on aura préalablement mesuré 15 cc. d'ammo-

niaque, 10 cc. de cyanure de potassium N/10, 1 cc. de solution de iodure de potassium à 10 %. Titrer par l'azotate d'argent N/10 jusqu'à apparition d'un trouble.

III. — MÉTHODE DE LA PHARMACOPÉE DES ETATS-UNIS DE 1936

Nous avons appliqué cette méthode au titrage des pilules bleues et des pilules de Sédillot qui renferment également les mêmes constituants que les pilules bleues de la Pharmacopée des Etats-Unis, c'est-à-dire du mercure métallique. Les pilules de Ricord et de Dupuytren, renfermant des halogénures de mercure, ne peuvent pas être titrées par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

Principe de la minéralisation. — Destruction de la matière organique par le mélange sulfo-nitrique qui fait passer le mercure à l'état de sulfate et de nitrate mercurique.

Dosage des sels mercuriques obtenus par la méthode au sulfocyanure de Rupp.

Mode opératoire. — Peser exactement 0 gr. 50 de masse pilulaire. L'introduire dans un flacon Kjeldahl de 300 cc. de capacité. Ajouter 10 cc. d'acide sulfurique et chauffer au B.-M. pendant 10 minutes. Agiter fréquemment pour faciliter la désagrégation de la masse. Introduire dans le col du Kjeldahl un petit entonnoir par lequel on ajoute lentement 10 cc. d'acide azotique. Chauffer alors le mélange sur un bec Bunsen, d'abord doucement, puis plus fortement, jusqu'à ce que la solution ne présente plus qu'une légère coloration jaune. Ajouter, si besoin est, par

petites portions, quelques centimètres cubes d'acide azotique. Avoir soin de toujours laisser l'entonnoir dans le col du Kjeldahl, pendant le chauffage. Laisser refroidir la solution ainsi obtenue et lui ajouter avec précaution 30 cc. d'eau distillée, que l'on versera par l'entonnoir. Rincer l'entonnoir avec quelques centimètres cubes d'eau distillée et recevoir les eaux de lavage dans le flacon Kjeldahl. Ajouter alors dans la solution encore chaude une solution de permanganate de potasse jusqu'à coloration rose persistante. Refroidir et décolorer la solution par l'addition d'une quantité suffisante de solution d'acide oxalique. Ajouter 3 cc. d'acide azotique et 2 cc. de solution d'alun ferrique. Titrer avec la solution N/10 de sulfocyanure d'ammonium jusqu'à coloration rose.

Description des méthodes anciennes de dosage pondéral des pilules bleues

En dehors des trois méthodes volumétriques que nous avons utilisées pour le dosage du mercure dans les pilules, il y a lieu également de signaler une méthode très ancienne qui a été proposée par Harold Senier (1875) [65], pour le dosage pondéral du mercure dans les pilules bleues et qui est basée sur ce fait que les composés du mercure, chauffés avec de l'oxyde de calcium, se décomposent en donnant du mercure métallique, que l'on peut rassembler par distillation, laver, sécher et peser.

Le mode opératoire est le suivant : Mélanger 2 gr. de masse pilulaire avec 6 à 7 fois leur poids d'oxyde de calcium. Introduire ce mélange dans un tube spécial pour combustion, fermé à une de ses extré-

mités et dont l'autre extrémité, effilée et recourbée en baïonnette, porte une dilatation en olive. Chauffer le tube sur un fourneau à gaz de Hoffmann, jusqu'à ce que la combustion soit tout à fait complète. Laisser refroidir. Détacher la pointe effilée et son renflement, contenant tout le mercure condensé par distillation. La laver à l'eau chaude pour enlever les matières huileuses. La dessécher sur l'acide sulfurique et la peser. Chasser tout le mercure contenu dans cette pointe et son renflement, en les chauffant avec précaution. Peser à nouveau. La différence de poids donne la quantité de mercure renfermée dans la prise d'essai.

SIMPSON (1908 [66]) a proposé une autre méthode, basée aussi sur le même principe, mais dont le mode opératoire est quelque peu différent. La combustion de la matière organique et la distillation du mercure sont effectuées dans un tube de 30 cm. de long, fermé à une de ses extrémités. On introduit successivement dans ce tube une couche de 5 cm. de CO^3NaH , puis une seconde couche de 2 cm. de fibre d'amiante, une troisième couche de 5 cm. d'oxyde de calcium, une quatrième couche de 8 cm. de 10 grammes de masse pilulaire roulée en forme de cylindre, une cinquième couche de 5 cm. d'oxyde de calcium et finalement un tampon de fibre d'amiante. Le mercure distillé, ainsi obtenu, peut être facilement rassemblé, lavé, séché et pesé.

Formule et mode de préparation des pilules

Nous avons préparé toutes les masses pilulaires dans notre laboratoire. Pour avoir un produit de

teneur en mercure bien déterminé, les constituants ont été pesés à la balance de précision. Afin d'éviter la moindre perte nous avons, en fin d'opération, raclé avec une spatule les parcelles de masse pilulaire adhérentes au mortier ou à son pilon. Nous avons pesé exactement le tout et nous en avons prélevé pour chaque dosage un poids connu, correspondant à un nombre déterminé de pilules.

I. — PILULES MERCURIELLES SIMPLES OU PILULES BLEUES

Formule du Codex 1908 et mode de préparation :

Mercure purifié.....	5 gr.
Miel blanc.....	4 gr.
Sucre blanc pulvérisé.....	2 gr.
Roses rouges pulvérisées.....	4 gr.

« Triturez le mercure avec le miel et le sucre dans un mortier en marbre jusqu'à extinction complète du métal ; ajoutez la poudre de roses et divisez la masse en cent pilules. »

Teneur en mercure. — Chaque pilule pèse 15 centigrammes et renferme 5 centigrammes de mercure.

RÉSULTATS ET CALCULS DE L'ERREUR %

Méthode de dosage	Résultat théorique : 0 gr, 05 de mercure dans 1 pilule	Erreur %
	Résultats obtenus (poids de mercure dans 1 pilule)	
Méthode de François (prise d'essai = 2 pilules)	0,0502 0,0505 0,0507 0,0507 0,0509 0,0510 0,0512	+0,40 à + 2 %
Méthode de Denigès (prise d'essai = 5 pilules)	0,0881 0,0492 0,0492 0,0493 0,0493 0,0496 0,0496	—2,38 à —0,8 %
Méthode de la pharmacopée des Etats-Unis (prise d'essai = 4 pilules)	0,0504 0,0506 0,0506 0,0506 0,0507 0,0509 0,0510	—0,80 à + 2 %

Les résultats obtenus sont très satisfaisants. Les écarts entre les dosages sont compris entre 1 milligramme et 1 milligramme 5 par pilule. La méthode de François, bien que très exacte, nécessite des manipulations très longues. Les deux autres méthodes, presque aussi exactes, ont l'avantage d'être plus simples, plus pratiques et plus rapides.

II. — PILULES MERCURIELLES SAVONNEUSES OU PILULES de SÉDILLOT

Formule du Codex de 1908 et mode de préparation :

Pommade mercurielle à parties
égales, récemment préparée... 6 gr.
Poudre de savon médicinal.... 4 gr.
Poudre de réglisse..... 2 gr.

« Faites une masse homogène que vous diviserez en soixante pilules. »

Teneur en mercure. — Chaque pilule pèse 20 centigrammes et contient 5 centigrammes de mercure.

RÉSULTATS ET CALCUL DE L'ERREUR %

Méthode de dosage	Résultat théorique : 0 gr. 05 de mercure dans 1 pilule	Erreur %
	Résultats obtenus (poids de mercure dans 1 pilule)	
Méthode de François (prise d'essai = 2 pilules)	0,0492 0,0494 0,0495 0,0495 0,0502 0,0505 0,0507	—1,6 à +1,4 %
Méthode de Denigès (prise d'essai = 5 pilules)	0,0488 0,0490 0,0792 0,0492 0,0493 0,0496 0,0497	—0,6 à —2,4 %
Méthode de la pharmacopée des Etats-Unis (prise d'essai = 4 pilules)	0,0496 0,0497 0,0497 0,0498 0,0498 0,0505 0,0505	—0,8 à + 1 %

Les résultats sont à peu près les mêmes que ceux que nous avons obtenus dans le dosage des pilules bleues. Les écarts entre tous les dosages ne sont pas supérieurs à 1 milligramme 5.

III. — PILULES DE CHLORURE MERCURIQUE OPIACÉES OU PILULES DE DUPUYTREN

Formule du Codex de 1908 et mode de préparation :

Chlorure mercurique porphyrisé.. 0 gr. 10

Extrait d'opium 0 gr. 20

Extrait de chiendent 0 gr. 20

Poudre de réglisse Q. s.

« Faites dix pilules. »

Teneur en mercure. — Chaque pilule contient 1 centigramme de chlorure mercurique.

RÉSULTATS ET CALCUL DE L'ERREUR %

Méthode de dosage	Résultat théorique : 0 gr. 01 de chlorure mercurique dans 1 pilule	Erreur %
	Résultats obtenus (poids de chlorure mercurique contenu dans 1 pilule)	
Méthode de François (prise d'essai = 10 pilules)	0,00982 0,00985 0,00989 0,00989 0,00994 0,00995 0,00998	—0,2 à — 1,8 %
Méthode de Denigès (prise d'essai = 10 pilules)	0,00962 0,00987 0,01030 0,01014 0,01014 0,01014 0,01014	—3,8 à + 1,4 %

Les résultats obtenus par les deux méthodes sont très satisfaisants. Ils ne diffèrent des chiffres théo-

riques que par un très léger écart, qui n'est jamais supérieur à un 1/2 milligramme par pilule.

IV. — PILULES D'IODURE MERCUREUX OPIACÉES
OU PILULES DE RICORD

Formule du Codex de 1908 et mode de préparation :

Iodure mercureux récemment	
préparé	0 gr. 50
Poudre d'opium	0 gr. 20
Poudre de réglisse.....	0 gr. 30
Miel blanc	Q. S.

« Mélangez exactement les poudres d'opium et de réglisse, ajoutez l'iodure mercureux et faites, avec du miel, une masse que vous diviserez en dix pilules. »

Teneur en mercure. — Le Codex indique : Chaque pilule renferme 5 centigrammes d'iodure mercureux. Mais, cependant, la composition de l'iodure mercureux est assez variable. Il se décompose très aisément en donnant du mercure libre. Nous devons donc calculer la teneur des pilules en mercure métallique, et non pas en iodure mercureux.

L'iodure mercureux, que nous avons utilisé pour préparer nos pilules, n'était pas de fabrication récente : c'était un produit commercial. Nous l'avons titré et nous avons trouvé qu'il contenait 73 % de mercure. Puisque 1 gramme d'iodure mercureux renferme 0 gr. 73 de mercure, 0 gr. 05 d'iodure mercureux en renferment 0 gr. 0.365. Donc 1 pilule renfermera 0 gr. 0.365 de mercure.

RÉSULTATS ET CALCUL DE L'ERREUR %

de dosage Méthode	Résultat théorique : 0 gr. 0365 de mercure dans 1 pilule							Erreur %
	Résultats obtenus (poids de mercure dans 1 pilule)							
Méthode de François (prise d'essai = 5 pilules)	0,0360	0,0362	0,0363	0,0363	0,0364	0,0365	0,0366	—1,37 à +0,28 %
Méthode de Denigès (prise d'essai = 10 pilules)	0,03417	0,03456	0,03456	0,03471	0,03495	0,03532	0,03532	—3,23 à —6,38 %

Les résultats obtenus par la méthode de François sont très exacts ; par la méthode de Denigès, ils sont un peu faibles : environ 1 à 2 milligrammes au-dessous de la quantité théorique de mercure contenu dans une pilule. Dans notre préparation, chaque pilule contient 36 milligrammes de mercure ; comme nous opérons sur une prise d'essai de 5 pilules, nous obtenons pour chaque dosage un déficit de 1 centigramme en mercure. La méthode de Denigès ne convient donc pas pour obtenir des résultats très exacts pour le dosage des pilules de Ricord.

CONCLUSIONS

I. — Les méthodes proposées pour le dosage du mercure dans les préparations galéniques sont très nombreuses, surtout celles concernant la pommade mercurielle. *Elles donnent en général de bons résultats.*

Maïs pour le pharmacien, qui n'effectuerait pas lui-même ses préparations et voudrait contrôler la teneur en mercure des produits galéniques qu'il reçoit, nous conseillons d'utiliser les méthodes suivantes, que nous avons rigoureusement éprouvées, qui donnent des résultats constants et ne nécessitent qu'un matériel très réduit, d'un usage courant dans tous les laboratoires.

II. — *Pour la pommade mercurielle à parties égales, la pommade mercurielle belladonnée, l'onguent gris, les pommades à l'oxyde jaune et à l'oxyde rouge de mercure, la méthode la plus simple et qui n'exige que deux déterminations physiques (lixiviation et pesée) est la méthode de Fonzes-Diacon.* Les écarts dans les résultats obtenus ne dépassent pas le milligramme dans la prise d'essai, à condition d'utiliser des cartouches filtrantes et non de simples papiers filtres (durée : 1 heure environ).

Dans le cas où le résidu obtenu dans la cartouche

contiendrait des impuretés, cette méthode serait à rejeter et il conviendrait d'utiliser ou bien la méthode de François (durée : 8 heures environ. Résultats très exacts, presque théoriques), ou bien les méthodes des pharmacopées allemande, anglaise, chinoise, qui sont à très peu près identiques (durée : 1 heure et demie environ. Résultats exacts à moins de 1 % près). La méthode de Denigés (durée : 1 heure et demie environ) donne des résultats légèrement plus faibles, à cause de la volatilisation de traces de chlorure mercurique pendant le chauffage.

III. — *Pour le dosage du mercure dans l'huile grise*, la méthode la plus simple et la plus précise, à condition qu'il n'y ait pas d'éléments étrangers, est la méthode de Fonzes-Diacon (durée : 1 heure environ). Résultats très exacts, voisins du chiffre théorique. Viennent ensuite les méthodes de la Pharmacopée chinoise (durée : 1 heure et demie. Résultats exacts). et de François, plus exacte, mais beaucoup plus longue à exécuter (durée : 8 heures).

IV. — *Pour le dosage des suppositoires au mercure*, on emploiera également les mêmes méthodes que pour l'essai de l'huile grise, mais en suivant le mode opératoire indiqué pour la pommade mercurielle. Les procédés par destruction totale de la matière organique ne peuvent être utilisés à cause des très grandes quantités de matière grasse.

V. — *Pour le dosage de l'emplâtre mercuriel*, nous recommandons l'emploi des méthodes des Pharmaco-

pées allemande et chinoise avec les modifications que nous y avons apportées. Elles donnent des résultats assez voisins du chiffre théorique et ne demandent pas plus de 1 heure et demie pour effectuer un dosage. La méthode de François, que nous avons également modifiée, donne des chiffres encore plus exacts, mais elle est beaucoup plus longue. Quant à la méthode de Denigés, également modifiée, elle donne des chiffres un peu faibles.

VI. — *Pour le dosage de la pommade citrine*, la meilleure méthode est celle de la Pharmacopée anglaise, qui donne des résultats très voisins du chiffre théorique. Elle est très facile à exécuter, mais elle a l'inconvénient de durer 4 heures.

La méthode de Wright est impossible à réaliser et donne des écarts considérables.

VII. — *Pour le dosage du soluté de peptonade de mercure*, officinal au Codex Français de 1908, aucune méthode de dosage n'est indiquée dans les nombreux ouvrages que nous avons consultés. Nous avons mis au point une méthode, basée sur le principe de celle utilisée par Booth, Schreiber et Zwick, pour la recherche du mercure dans les urines, et c'est elle que nous recommandons pour effectuer le dosage du mercure. Elle donne des résultats très voisins du chiffre théorique et ne demande pas plus de trois heures et demie pour son exécution.

VIII. — *Pour le dosage des pilules mercurielles*, il y a lieu d'envisager les catégories suivantes :

Pour les pilules bleues et les pilules de Sédillot, trois méthodes, donnant sensiblement des résultats théoriques, sont à recommander : la méthode de François, celle de Denigés et celle de la Pharmacopée des Etats-Unis. La méthode de François ne présente d'autre inconvénient que celui d'être longue.

Pour les pilules contenant le mercure à l'état de chlorure (pilules de Dupuytren), deux méthodes : celle de François et celle de Denigés sont à recommander et donnent sensiblement les mêmes résultats.

Pour les pilules contenant le mercure à l'état d'iode mercurieux (pilules de Ricord), une seule méthode : celle de François est à recommander et donne des résultats très exacts. Celle de Denigés donne toujours des résultats un peu déficitaires.

Vu :

LE DOYEN :
JEAN LÉPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
A. LEULIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 13 Juin 1939.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PERSONNE. — *Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1863, 5, V, p. 274 ; *C. R.*, 56-951-1863.
- [2] DENIGÈS. — *Bull. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1896, p. 106 ; Précis de chimie analytique, 5^e édit., p. 655.
- [3] NAMIAS. — *Gaz. Chim. Ital.*, 1891, (2), 21, p. 361.
- [4] LABORDE. — *Ann. de Chim. anal.*, 1898, p. 405.
- [5] DENIGÈS. — *Bull. Soc. Chim.*, 15-862-1895 ; *Bull. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 1896, 7. 136 ; Traité de chimie analytique, 5^e édit., p. 682.
- [6] RUPP. — *Chem. Ztg*, 32-1077-1908.
- [7] RUPP. — *Arch. des Pharm.*, 1905, 243, p. 300 ; *Chem. Ztg*, 32-1077-1908 ; *Ber.*, 39-3702-1906.
RUPP et LEHMANN. — *Chem. Ztg*, 34-229-1910.
- [8] VOTOCÉK. — *Chem. Ztg*, 42-257-271-1918.
- [9] ADANTI. — *Bull. Chim. pharm.*, 55-553-1916.
- [10] UTZ. — *Pharm. post.*, 39-785-1907.
- [11] RUPP. — *Ber.*, 40-3276-77-1907.
- [12] JEAN. — *Bull. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 67-233-1929.
- [13] TÊTE (H.). — Recherches sur les dérivés antimoine et mercuriel du thiopropanol sulfate de sodium. Thèse doctorat en pharmacie de Lyon, p. 70, 1932.
- [14] VOTOCÉK et KASPAREK. — *Bull. de la Soc. de Chim. de France*, 1923, I, p. 110 ; *Journal de Pharm. et de Chim*, 1926, II, 533.
- [15] IONESCO (A.) et POPESCO (A.). — *Bull. Sc. Pharmac.*, 1931, p. 71.
- [16] BOULLARD. — *Bull. Soc. Pharm. du Sud-Ouest*, 193-8, 1897.
- [17] DIETERICH (E.). — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1889, p. 212 ; *Herfenberger Annalen*, 1888, d'après le journal pharm. Central halle, 1889, 257.
- [18] BATTENDIER. — *Bull. de Pharm. du Sud-Est*, 193-8-1897.

- [19] JAENICKE. — *Pharm. Ztg*, 59-363.
- [20] COPLEY (D.-M.). — *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 13, 125-6 (1924).
- [21] FONZES-DIACON (H.). — *Bull. de Pharm. du Sud-Est*, 193-8, 1897 ; *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1897, p. 254.
- [22] GABEL (L.-F.). — *Journ. Ind. Eng. Chem.*, 11, 960 (1919).
- [23] COLLARD (E.). — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1921, p. 471 ; *Ann. fals.*, 14, 409-12 (1921).
- [24] WEINLAND (R.). et ENSGRABER (Fr.). — *Südd Apoth. Ztg*, 52, 422 ; *Schweiz Wochscher*, 50, 584-5.
- [25] JOHNSON (W.-C.). — *Pacific Pharm.*, 3, 38-9.
- [26] ANON. — *Prog. terap. Sez. farm.*, 18, 192-4 (1929), d'après *Chemical Abstract*, 1930, p. 1931.
- [27] WILLEN (L.). — *Schweiz Wochscher*, 48, 150.
- [28] MAYER (J.-L.). — *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 9, 706 (1920).
- [29] WINKLER (L.-M.). — *Pharm. Zentralhalle*, 72, 609-10 (1931).
- [30] HEADING (Wm.-R.). — *Quart. Journ. pharm. pharmacol.*, 7, 406-12 (1934).
- [31] UNGER (H.). — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1889, p. 212 ; *Pharm. Centralh.*, XXX, 213, d'après *Archiv. Pharm.*, [3], XXVII, 1889, p. 512.
- [32] KREMEL (A.). — *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1889, p. 212 ; *Pharm. pat.*, XXII, p. 227, d'après le même journal ; *Am. Journ. Pharm.*, 1889, 290 ; *Bull. de Pharm. du Sud-Est*, 193-8, 1897.
- [33] BOYELDIEU (F.). — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1892, p. 502-3 ; *Bull. de Pharm. du Sud-Est*, 193-8, 1897.
- [34] GREWE (H.). — *The pharmaceutical Journal and Pharmacist*, 359, 81 (1908) ; *Year book of pharmacy*, 1908, p. 473.
- [35] COWIE (W.-B.). — *The pharmaceutical Journal and Pharmacist*, 885, 1911.
- [36] OLDŘICH LOMICEK. — *Casopis Českoslovenakeko Lékar-nictva*, 4, 59-62 (1924) ; *Chem. Zentr.*, 1925, 11, 677, d'après *Chemical Abstract*, 20 (1926), p. 2559.
- [37] IONESCO (A.) et POPESCO (A.). — *Ann. Chim. Annal. Chim. Appl.*, 11, 225-3 (1929) ; *Bull. Soc. Chim. Romenia*, 11, 7-14 (1929).

- [38] RUPP. — *Apoth. Ztg*, 23, 590-1 (Ang. 15) ; *Arch. pharm.*, 244, 536-42.
- [39] ROBERTS (I.). — *The pharmaceutical Journal and Pharmacist*, 113, 113-5 (1924) ; *Chemist and Druggist*, 101, 193-5 (1924).
- [40] VIEBÖCK (F.). — *Pharm. presse. Wiss-prakt. Heft.*, 1932, 47.
- [41] CAVETTE (Wm.-C.). — *Journ. Assoc. official Arg. Chem.*, 18, 520-1 (1935).
- [43] FIRBAS (R.). — *Journal de Pharm. et de Chim.*, p. 281-2, 1900 ; *Ztsh. d. allg. österr. A. V.*, p. 965 (1899), d'après *Apoth. Ztg*, t. XV, p. 7, 1900.
- [42] DENIGÈS. — *Bull. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, mai 1896 ; *Bull. de Pharm. du Sud-Est*, 330-5 (1896).
- [44] GLÜCKSMANN. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, p. 281-2, 1900.
- [45] THEIN. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, p. 553 et 602 (1892 ; *Bull. Soc. Pharm. Bruxelles*, d'après *Pharm. Zeitschr. f. Brussel.*, 1991 (p. 312)).
- [46] TARBOUREICH. — *Technique des analyses chimiques médicales industrielles de produits alimentaires et pharmaceutiques*, p. 482 (A. Moline, éditeur).
- [47] FRANÇOIS. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1921, 369-79 ; *Ann. fal.*, 14, 340-7 (1921).
- [48] *The Britisq pharmaceutical Codex*, 1934, p. 60.
- [49] *Bull. de la Soc. Française de Dermat. et de Syphilis*, 1907, n° 5, séance des 21 février et 21 mars, p. 143 à 230.
- [50] WEINLAND (R.) et ENSGRABER (Fr.). — *Südd Apoth. Ztg*, 52, 422.
- [51] IRADWALL. — *Analytic Chemistry*, 8th éd., vol. II, p. 653.
- [52] ASTRUC. — *Traité de pharmacie galénique*, 3^e éd., t. II, p. 1446.
- [53] COWLEY. — *Chemist and Druggist*, 1478, 806.
- [54] HEADING (Wm.-R.). — *Quart. Journ. Pharm. Pharmacol.*, 7, 413-17 (1934).
- [55] COWIE (W.-B.). — *The pharmaceutical Journal and Pharmacist*, 1911, p. 885.
- [36] WRIGHT (T.-G.). — *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 24, 102-8 (1935).
- [57] STANISLANS et ETALON. — *Am. Journ. Pharm.*, 83, 78-9.
- [58] ASTRUC. — *Traité de pharmacie galénique*, 3^e éd., t. II, p. 1393.

- [59] FABRE. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1920, p. 22-81.
- [60] KNUD Ö MÖLLER. — *Bioch. Zeitschr.*, 1930, 223-379.
- [61] BOOTH, SCHREIBER et ZWICK. — *Am. Chem. Soc.*, 48, 1815, 1925 ; *Bull. Soc. Chem.*, 1926, 40, 1242.
- [62] LOMHOLT et CHRISTIANSAN. — *Bioch. Ztschr.*, 81, 356 (1917).
- [63] PALME. — *Z. physiol. chem.*, 89, 345 (1914).
- [64] THOMAS. — Cours de chimie biologique (partie générale), 1926, p. 181.
- [65] SENIER (H.). — *The pharmaceutical Journal and Pharmacist*, p. 621 (july 1875-june 1876).
- [66] SIMPSON (G.). — *The pharmaceutical Journal and Pharmacist*, p. 350, 81, 1908 ; *Am. Druggist*, 52, 225-7.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
<i>Première partie.</i> — INDICATION DES PRINCIPALES MÉTHODES UTILISÉES POUR LE DOSAGE DU MERCURE APRÈS MINÉRALISATION	19
I. — Méthode par précipitation et dosage pondéral à l'état de sulfure mercurique (voir aussi pages 102 et 119)	21
II. — Méthode cyanoargentimétrique de Denigès (voir aussi pages 52, 83 et 129)	22
III. — Méthode iodométrique de Rupp et Lehmann appliquée par François (voir aussi pages 53, 69, 87 et 126)	25
IV. — Méthode au sulfocyanure de Rupp (voir aussi pages 48, 57, 68, 92, 103, 104, 106 et 130)	27
V. — Méthode mercurimétrique de Votocék généralisée par Ionesco-Popesco (voir aussi pages 56, 69 et 90)	29
<i>Deuxième partie.</i> — DOSAGE DU MERCURE DANS LA POMMADE MERCURIELLE A PARTIES ÉGALES (ONGUENT NAPOLITAIN)	31
Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure	31
Description des différents procédés de dosage de la pommade mercurielle proposés par les chimistes et pharmaciens depuis 1888 jusqu'à 1935.	32
Méthodes employées dans nos dosages de la pommade mercurielle	45
I. — Méthode officielle du Codex français de 1908	45
II. — Méthode de Fonzes-Diacon appliquée par J. Tarbouriech	46

III. — Méthode officielle de la Pharmacopée chinoise 1 ^{re} édition	48
IV. — Méthode de Denigès	52
V. — Méthode de François	53
VI. — Méthode de Ionesco-Popesco	56
VII. — Méthode de Cowie	57
Résultats et calcul de l'erreur %	58
Critique et discussion	58
<i>Troisième partie. — DOSAGE DU MERCURE DANS L'HUILE GRISE</i>	65
Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure	65
Quelques considérations sur l'huile grise	66
Méthodes de dosage utilisées	68
I. — Méthode du Codex Français	68
II. — Méthode de Fonzes-Diacon	68
III. — Méthode de la Pharmacopée chinoise 1 ^{re} édition	68
IV. — Méthode de François	69
V. — Méthode de Ionesco-Popesco	69
Résultats et calcul de l'erreur %	70
Critique et discussion	70
<i>Quatrième partie. — DOSAGE DU MERCURE DANS LES SUPPOSITOIRES AU MERCURE</i>	73
Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure	73
Choix des méthodes de dosage (Fonzes-Diacon, Pharmacopée chinoise, Denigès, François)	74
Résultats et calcul de l'erreur %	75
<i>Cinquième partie. — DOSAGE DU MERCURE DANS L'EMPLÂTRE MERCURIEL (EMPLÂTRE DE VIGO)</i>	77
Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure	77
Description des méthodes connues pour le dosage de l'emplâtre mercuriel	78
Etude d'une méthode de dosage	82
Méthodes de dosage utilisées	83
I. — Méthode de Denigès	83
II. — Méthode de François	87

III. — Méthode de Ionesco-Popesco	90
IV. — Méthode de la Pharmacopée allemande et chinoise	92
Résultats et calcul de l'erreur %	95
Critique et discussion	95
<i>Sixième partie. — DOSAGE DU MERCURE DANS LA POM- MADE CITRINE (ONGUENT CITRIN)</i>	<i>97</i>
Formule, mode de préparation et teneur théorique en mercure	97
Etude chimique des constituants de la pommade ci- trine	98
Description des méthodes connues pour ce dosage ..	99
Méthode de dosage utilisée	101
I. — Méthode de la Pharmacopée anglaise de 1932	102
II. — Méthode de Wright	103
III. — Méthode de Heading	104
IV. — Méthode de Cowie	106
Résultats et calcul de l'erreur %	107
Critique et discussion	107
<i>Septième partie. — DOSAGE DU MERCURE DANS LE SOLUTÉ DE PEPTONATE DE MERCURE</i>	<i>111</i>
Formule, mode de préparaion et teneur théorique en mercure	111
Etude générale sur le dosage du soluté de peptonate de mercure	114
Description de la technique de destruction de la ma- tière organique de Booth, Schreiber et Zwick .	117
Dosage du soluté de peptonate de mercure par la mé- thode que nous proposons	119
Résultats et calcul de l'erreur %	122
Critique et discussion	123
<i>Huitième partie. — DOSAGE DU MERCURE DANS LES PILU- LES MERCURIELLES DU CODEX</i>	<i>125</i>
Méthodes utilisées dans nos dosages des pilules mer- curielles	125
I. — Méthode de François	126
II. — Méthode de Denigés	129
III. — Méthode de la Pharmacopée des Etats-Unis	130
Description des anciennes méthodes de dosage pon- déral des pilules bleues	131

Pilules mercurielles simples ou pilules bleues	133
Pilules mercurielles savonneuses ou pilules de Sedillot	134
Pilules de chlorure mercurique opiacées ou pilules de Dupuytren	135
Pilules d'iodure mercurieux opiacées ou pilules de Ricord	136
CONCLUSIONS	139
BIBLIOGRAPHIE	143



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



